PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/47584
C07D 493/00	A2	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. August 2000 (17.08.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01104

(22) Internationales Anmeldedatum: 11. Februar 2000 (11.02.00)

(30) Prioritätsdaten:

199 07 480.1	11. Februar 1999 (11.02.99)	DE
199 54 229.5	4. November 1999 (04.11.99)	DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D–13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: KLAR, Ulrich [DE/DE]; Isegrimstrasse 8a, D–13503 Berlin (DE). SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Mattersburger Weg 12, D–13465 Berlin (DE). BUCHMANN, Bernd [DE/DE]; Erdmannstrasse 44, D–16540 Hohen Neuendorf (DE). SCHWEDE, Wolfgang [DE/DE]; Klosterheider Weg 35, D–13467 Berlin (DE). SCHIRNER, Michael [DE/DE]; Eichenstrasse 51, D–13156 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

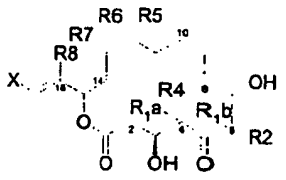
Veröffentlicht

Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(54) Title: EPOTHILON DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION AND THE USE THEREOF AS PHARMACEUTICALS

(54) Bezeichnung: EPOTHILON–DERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND IHRE PHARMAZEUTISCHE VERWENDUNG

(57) Abstract



(I)

The invention relates to the novel epothilon derivatives of general formula (I) wherein R^4 is hydrogen, C_1–C_{10} alkyl, aryl, C_7–C_{20} aralkyl, R^5 is hydrogen, C_1–C_{10} alkyl, aryl, C_7–C_{20} aralkyl, R^6, R^7 are each a hydrogen atom, or together an additional bond or an oxygen atom, R^8 is a methyl group or hydrogen, and simultaneously R^{1a} and R^{1b} together represent a trimethylene group and X is a 2–pyridyl, 2–methyl–4–thiazolyl or 2–methyl–4–oxazolyl residue or simultaneously R^{1a} and R^{1b} together represent a trimethylene group, R^2 is a methyl, ethyl or propyl group and X is a 2–pyridyl, 2–methyl–4–thiazolyl or 2–methyl–4–oxazolyl residue or simultaneously R^{1a} and R^{1b} each represents a methyl group, R^2 is a methyl, ethyl or propyl residue and X is a 2–pyridyl, 2–methyl–4–thiazolyl or 2–methyl–4–oxazolyl residue, wherein the nitrogen and/or sulfur atom in X can be present in oxidized form and, if R^2 and R^8 each means a methyl residue, X can only be a 2–pyridyl residue which is optionally oxidized at the nitrogen atom, including all possible stereoisomers and their mixtures. The novel compounds are useful for producing medicaments.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon–Derivate der allgemeinen Formel (I), worin R^4 Wasserstoff, C_1–C_{10}–Alkyl, Aryl, C_7–C_{20}–Aralkyl, R^5 Wasserstoff, C_1–C_{10}–Alkyl, Aryl, C_7–C_{20}–Aralkyl, R^6, R^7 je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom, R^8 eine Methylgruppe oder Wasserstoff, bedeuten, sowie gleichzeitig R^{1a} und R^{1b} gemeinsam für eine Trimethylengruppe sowie X für einen 2–Pyridyl–, 2–Methyl–4–thiazolyl– oder 2–Methyl–4–oxazolylrest oder gleichzeitig R^{1a} und R^{1b} gemeinsam für eine Trimethylengruppe, R^2 für eine Methyl–, Ethyl– oder Propylgruppe sowie X für einen 2–Pyridyl–, 2–Methyl–4–thiazolyl– oder 2–Methyl–4–oxazolylrest oder gleichzeitig R^{1a} und R^{1b} jeweils für eine Methylgruppe, R^2 für einen Methyl–, Ethyl– oder Propyl– und X für einen 2–Pyridyl–, 2–Methyl–4–thiazolyl– oder 2–Methyl–4–oxazolylrest, wobei das Stickstoff– und/oder Schwefelatom in X in oxidierter Form vorliegen kann und wobei, wenn R^2 und R^8 jeweils einen Methylrest bedeuten, X nur ein, gegebenenfalls am Stickstoffatom oxidierter, 2–Pyridylrest sein kann, stehen, einschliesslich aller möglichen Stereoisomeren sowie deren Gemische. Die neuen Verbindungen sind zur Herstellung von Arzneimitteln geeignet.

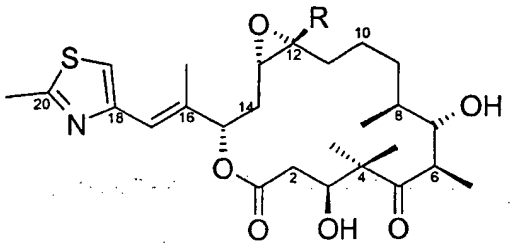
LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Epothilon-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und ihre pharmazeutische Verwendung

Von Höfle et al. wird die cytotoxische Wirkung der Naturstoffe Epothilon A (R = Wasserstoff) und Epothilon B (R = Methyl)



Epothilon A (R = H), Epothilon B ($R=CH_3$)

z.B. in Angew. Chem. 1996, 108, 1671-1673, beschrieben. Wegen der in-vitro-Selektivität gegenüber Brust- und Darmzelllinien und ihrer im Vergleich zu Taxol deutlich höheren Aktivität gegen P-Glycoprotein-bildende, multiresistente Tumorlinien sowie ihre gegenüber Taxol verbesserten physikalischen Eigenschaften, z.B eine um den Faktor 30 höhere Wasserlöslichkeit, ist diese neuartige Strukturklasse für die Entwicklung eines Arzneimittels zur Therapie maligner Tumoren besonders interessant.

Die Naturstoffe sind sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung nicht ausreichend stabil. Zur Beseitigung dieser Nachteile sind Modifikationen an dem Naturstoff nötig. Derartige Modifikationen sind nur auf totalsynthetischem Wege möglich und setzen Synthesestrategien voraus, die eine breite Modifikation des Naturstoffes ermöglichen. Ziel der Strukturveränderungen ist es auch, die therapeutische Breite zu erhöhen. Dies kann durch eine Verbesserung der Selektivität der Wirkung und/oder eine Erhöhung der Wirkstärke und/oder eine Reduktion unerwünschter toxischer Nebenwirkungen, wie sie in Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1998, 95, 9642-9647 beschrieben sind, erfolgen.

Die Totalsynthese von Epothilon A ist von Schinzer et al. in Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482 und in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543-544) beschrieben.

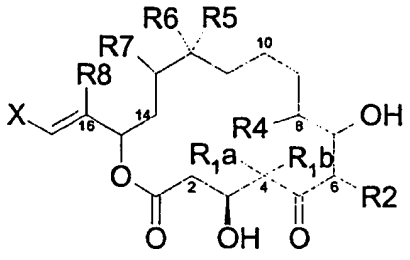
Epothilon-Derivate wurden bereits von Höfle et al. in der WO 97/19086 beschrieben. Diese Derivate wurden ausgehend vom natürlichen Epothilon A oder B hergestellt.

Eine weitere Synthese von Epothilon und Epothilonderivaten wurde von Nicolaou et al. in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170 - 172 beschrieben. Die Synthese von Epothilon A

und B und einiger Epothilon-Analoga wurde in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268-272, die Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960 - 7973 sowie die Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974 - 7991 ebenfalls von Nicolaou et al. beschrieben.
Ebenfalls Nicolaou et al. beschreiben in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181-2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese. Auch einige Epothilon B-Analoga sind dort beschrieben.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, neue Epothilon-Derivate zur Verfügung zu stellen, die sowohl chemisch als auch metabolisch für eine Arzneimittelentwicklung ausreichend stabil sind und die hinsichtlich ihrer therapeutischen Breite, ihrer Selektivität der Wirkung und/oder unerwünschter toxischer Nebenwirkungen und/oder ihrer Wirkstärke den natürlichen Derivaten überlegen sind.

Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I,



(I)

worin

R^4 Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl,

R^5 Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl,

R^6, R^7 je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R^8 eine Methylgruppe oder Wasserstoff,

bedeuten,

sowie

gleichzeitig R^{1a} und R^{1b} gemeinsam für eine Trimethylengruppe, R^2 für einen Phenyl- oder Benzylrest sowie X für einen 2-Pyridyl-, 2-Methyl-4-thiazolyl- oder 2-Methyl-4-oxazolylrest oder

gleichzeitig R^{1a} und R^{1b} gemeinsam für eine Trimethylengruppe, R^2 für eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe sowie X für einen 2-Pyridyl-, 2-Methyl-4-thiazolyl- oder 2-Methyl-4-oxazolylrest oder

gleichzeitig R^{1a} und R^{1b} jeweils für eine Methylgruppe, R^2 für einen Methyl-, Ethyl- oder Propyl- und X für einen 2-Pyridyl-, 2-Methyl-4-thiazolyl- oder 2-Methyl-4-oxazolylrest,
wobei das Stickstoff- und/oder Schwefelatom in X in oxidierter Form vorliegen kann und
wobei, wenn R^2 und R^8 jeweils einen Methylrest bedeuten, X nur ein, gegebenenfalls am Stickstoffatom oxidierter, 2-Pyridylrest sein kann,
stehen,
einschließlich aller möglichen Stereoisimeren sowie deren Gemische.

Substituenten in den Verbindungen der allgemeinen Formel I:

Als Alkylgruppen R^4 und R^5 sind gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

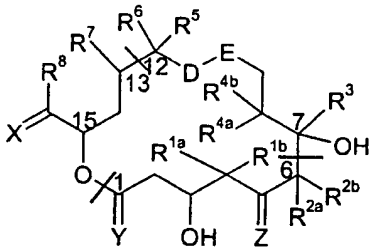
Die Alkylgruppen R^4 und R^5 können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C_1-C_4-Alkoxygruppen, C_6-C_{12}-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

Als Arylrest R^4 und R^5 kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z.B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO_2H, CO_2-Alkyl, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_1-C_{20}-Alkyl, C_1-C_{20}-Acyl, C_1-C_{20}-Acyloxy-Gruppen, in Frage. Heteroatome in den Heteroarylresten können oxidiert sein; so kann beispielsweise der Thiazolring in Form des N-Oxids vorliegen.
Ebenso kann das Stickstoffatom im für X stehenden 2-Pyridyl-, 2-Methyl-4-thiazolyl- oder 2-Methyl-4-oxazolylrest in Form des N-Oxids vorliegen.

Die Aralkylgruppen in R^4 und R^5 können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl,

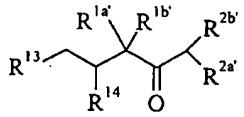
Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO_2H, CO_2-Alkyl, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_1-C_{20}-Alkyl, C_1-C_{20}-Acyl, C_1-C_{20}-Acyloxy-Gruppen.

Die Darstellung der neuen Epothilon-Derivate basiert auf der Verknüpfung dreier Teilfragmente A, B und C (DE 197 51 200.3, Anmeldetag 13.11.1997 sowie die dazu korrespondierende PCT/EP98/05064). Die Schnittstellen liegen wie in der allgemeinen Formel I' angedeutet (Y und Z = Sauerstoff).



I'

A bedeutet ein C1-C6-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



A,

worin

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_m$-Gruppe mit m = 2, 3, 4 oder 5,

$R^{2a'}$, $R^{2b'}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl oder gemeinsam eine $-(CH_2)_n$-Gruppe mit n = 2, 3, 4 oder 5

R^{13} CH_2OR^{13a}, CH_2-Hal, CHO, CO_2R^{13b}, COHal,

R^{14} Wasserstoff, OR^{14a}, Hal, OSO_2R^{14b},

R^{13a}, R^{14a} Wasserstoff, SO_2-Alkyl, SO_2-Aryl, SO_2-Aralkyl oder gemeinsam eine $-(CH_2)_o$-Gruppe oder gemeinsam eine $CR^{15a}R^{15b}$-Gruppe,

R^{13b}, R^{14b} Wasserstoff, C_1-C_{20}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl,

R^{15a}, R^{15b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_q$-Gruppe,

Hal Halogen,

o 2 bis 4,

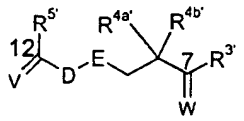
q 3 bis 6,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische

bedeuten sowie

freie Hydroxylgruppen in R^{13} und R^{14} verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R^{13} ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können.

B steht für ein C7-C12-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



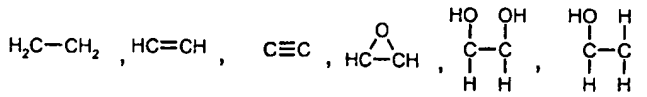
B

worin

$R^{3'}$ Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl,

$R^{4a'}$, $R^{4b'}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl oder gemeinsam eine $-(CH_2)_p$-Gruppe mit p = 2, 3, 4 oder 5,

$R^{5'}$ Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl,

D-E eine Gruppe 

,

V ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{17}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{16},

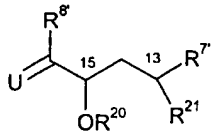
W ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{19}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann oder H/OR^{18},

R^{16}, R^{18} unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^1

R^{17}, R^{19} unabhängig voneinander C_1-C_{20}-Alkyl,

bedeuten.

C steht für ein C13-C16-Fragment (Epothilon-Zählweise) der allgemeinen Formel



C

worin

$R^{8'}$ Wasserstoff, C_1-C_{20}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, die alle substituiert sein können, und

$R^{7'}$ ein Wasserstoffatom,

R^{20} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG^2

R^{21} eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG^3, ein Phosphoniumhalogenidrest $PPh_3{}^+Hal^-$ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest $P(O)(OQ)_2$ (Q = C_1-C_{10}-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest $P(O)Ph_2$ (Ph = Phenyl),

U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{23}, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^9 oder eine Gruppierung $CR^{10}R^{11}$,

wobei

R^{23} für einen C_1-C_{20}-Alkylrest,

R^9 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^3,

R^{10}, R^{11} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1-C_{20}-Alkyl-, Aryl-, C_7-C_{20}-Aralkylrest oder

R^{10} und R^{11} zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

stehen,

bedeuten.

Substituenten in den Teilfragmenten A, B, C:

Als Alkylgruppen $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{8'}$, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17} und R^{23} sind gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Die Alkylgruppen $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{8'}$, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a}, R^{15b}, R^{17} und R^{23} können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C_1-C_4-Alkoxygruppen, C_6-C_{12}-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

Als Arylrest $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{8'}$, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13b}, R^{14b}, R^{15a} und R^{15b} kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z.B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO_2H, CO_2-Alkyl, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_1-C_{20}-Alkyl, C_1-C_{20}-Acyl, C_1-C_{20}-Acyloxy-Gruppen, in Frage. Heteroatome in den Heteroarylresten können oxidiert sein; so kann beispielsweise der Thiazolring in Form des N-Oxids vorliegen.

Die Aralkylgruppen in $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$, $R^{8'}$, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12} R^{13b}, R^{14b}, R^{15a} und R^{15b} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein durch

Halogen, OH, O-Alkyl, CO_2H, CO_2-Alkyl, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_1-C_{20}-Alkyl, C_1-C_{20}-Acyl, C_1-C_{20}-Acyloxy-Gruppen.

Als Vertreter für die Schutzgruppen PG sind Alkyl- und/oder Aryl-substituiertes Silyl, C_1-C_{20}-Alkyl, C_4-C_7-Cycloalkyl, das im Ring zusätzlich ein Sauerstoffatom enthalten kann, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, C_1-C_{20}-Acyl sowie Aroyl zu nennen.

Als Alkyl-, Silyl- und Acylreste für die Schutzgruppen PG kommen die dem Fachmann bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind aus den entsprechenden Alkyl- und Silylethern leicht abspaltbare Alkyl- bzw. Silylreste, wie beispielsweise der Methoxymethyl-, Methoxyethyl, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-Rest sowie Alkylsulfonyl- und Arylsulfonylreste. Als Acylreste kommen z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Isopropionyl, Pivalyl-, Butyryl oder Benzoyl, die mit Amino- und/oder Hydroxygruppen substituiert sein können, in Frage.

Die Acylgruppen PG^x bzw. PG^z in R^9 und R^{12} können 1 bis 20 Kohlenstoffatome enthalten, wobei Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl und Pivalylgruppen bevorzugt sind.

Der Index m in der aus R^{1a} und R^{1b} gebildeten Alkylengruppe steht vorzugsweise für 2, 3 oder 4.

Die für X mögliche C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe ist vorzugsweise eine Ethylenketal- oder Neopentylketalgruppe.

Die vorliegende Erfindung sieht beispielsweise folgende Varianten der Verbindungen der allgemeinen Formel I vor:

Verbindungen der Formel I, worin R^8 ein Wasserstoffatom ist;

Verbindungen der Formel I, worin R^8 eine Methylgruppe ist;

Verbindungen der Formel I, worin R^8 ein Wasserstoffatom und R^2 eine Ethylgruppe ist.Verbindungen der Formel I, worin R^8 ein Wasserstoffatom und R^{1a} und R^{1b} gemeinsam eine Trimethylengruppe bedeuten;

Verbindungen der Formel I, worin R^8 ein Wasserstoffatom und R^{1a} und R^{1b} gemeinsam eine Trimethylengruppe bedeuten;

Verbindungen der Formel I, worin R^8 eine Methylgruppe und R^{1a} und R^{1b} gemeinsam eine Trimethylengruppe und X einen 2-Pyridylrest bedeuten;

Verbindungen der Formel I, worin R^8 ein Wasserstoffatom und X einen 2-Pyridylrest bedeuten;

Verbindungen der Formel I, worin R^2 eine Ethylgruppe, R^{1a} und R^{1b} gemeinsam eine Trimethylengruppe sowie X einen 2-Pyridylrest bedeuten.

Verbindungen der Formel I, worin R^8 ein Wasserstoffatom, R^2 eine Ethylgruppe sowie R^{1a} und R^{1b} gemeinsam eine Trimethylengruppe bedeuten;

Verbindungen der Formel I, worin R^8 ein Wasserstoffatom, R^2 eine Ethylgruppe, R^{1a} und R^{1b} gemeinsam eine Trimethylengruppe sowie X einen 2-Pyridylrest bedeuten.

R^4 und R^5 bedeuten im Falle einer Alkylgruppe in erster Linie eine Methylgruppe.

Die Erfindung betrifft insbesondere die Verbindungen

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl) ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl) ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl) -8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-pyridyl) ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-9,13-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl) ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl) ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-9,13-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl) ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-9,13-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

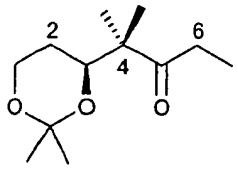
(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion.

Darstellung der Teilfragmente A (DE 197 51 200.3, Anmeldetag 13.11.1997 sowie die dazu korrespondierende PCT/EP98/05064)

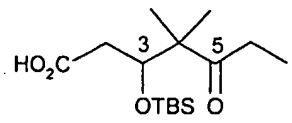
Es ist bekannt, daß die Verbindung der folgenden Formel



zur Synthese des C1-C6-Fragmentes (Epothilon-Zählweise) von Epothilon A verwendet werden kann (Schinzer et al, Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482; Schinzer et al., Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543-544).
Diese Synthese besitzt den Nachteil, daß die Gesamtausbeute mit 10,5% sehr niedrig, die notwendige Einführung der Chiralität an C-Atom 3 die Synthese eines teuren, chemisch instabilen, in äquimolaren Mengen einzusetzenden und nicht wiedergewinnbaren chiralen Hilfsstoffes erfordert und die damit erzielte optische Induktion mit ca. 80%ee unvollständig ist.

Für eine industriell verwertbare Synthese sind jedoch hohe Ausbeuten und hohe optische Reinheit notwendig.

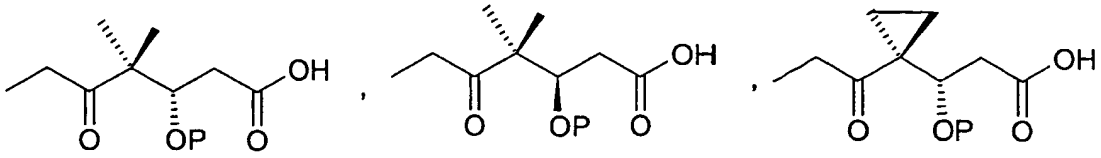
In Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170 - 172 wird die Synthese eines (C1-C6)-Bausteins mit einer Carboxylgruppe an C-1, der für die Synthese von Epothilon oder Epothilonderivaten verwendet werden kann,



(TBS =*tert.*-Butyldimethylsilyl) von Nicolaou et al. beschrieben. Die Stereochemie am C3 wird durch die Reaktion mit dem Brown Reagenz Allylisopinocamphenylboran (+)-Ipc2B(allyl) gesteuert, das äquimolar in die Reaktion eingesetzt werden muß und nicht wiedergewinnbar ist.

Ebenso wird die Verwendung dieses Bausteins zur Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in Nature, Vol. 387, 1997, S. 268-272, zur Synthese von Epothilon A und seinen Derivaten in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960 - 7973 sowie zur Synthese von Epothilon A und B und einiger Epothilon-Analoga in J. Am. Chem. Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974 - 7991 von Nicolaou et al. beschrieben.

Ebenfalls von Nicolaou et al. wird in Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181-2187 die Herstellung von Epothilon A-Analoga mittels kombinatorischer Festphasensynthese beschrieben. Aus dieser Fundstelle gehen auch Epothilon B-Analoga hervor. Als C1-C6-Bausteine werden die nachstehenden Verbindungen eingesetzt:



P = TBS

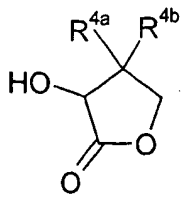
Für eine industriell verwertbare Synthese ist es von Vorteil, wenn die Synthese ohne teure chirale Auxiliare durchgeführt werden kann.

Es bestand daher die Aufgabe, eine geeignete Synthese zu finden, die hohe Ausbeuten ergibt, das gewünschte Produkt in hoher optischer Reinheit ergibt und ohne teure chirale Auxiliare auskommt.

Außerdem sollte die neue Synthese eine breitere Variation von Substituenten in diesem Baustein und somit letztendlich in den daraus herzustellenden Epothilonderivaten zulassen.

Die Teilfragmente (Synthesebausteine) der allgemeinen Formel A lassen sich leicht aus

a) einem Pantolacton der allgemeinen Formel IIa



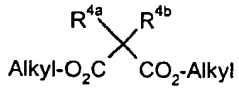
II a

worin

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$ jeweils für eine Methylgruppe stehen

oder

b) einem Malonsäuredialkylester der allgemeinen Formel XXVIII



XXVIII

worin

$R^{1a'}$, $R^{1b'}$ die in der allgemeinen Formel A angegebene Bedeutung haben, und

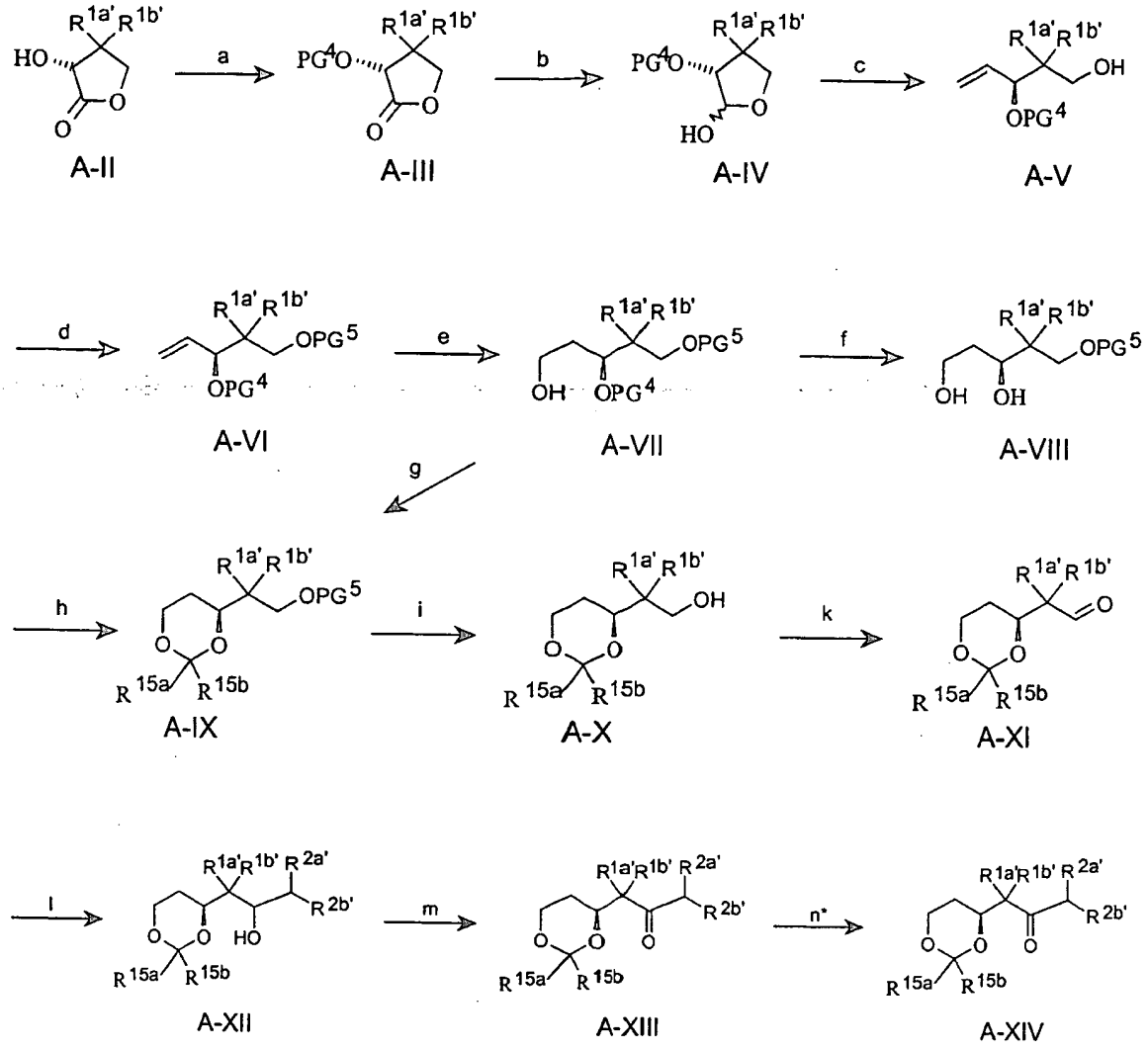
Alkyl unabhängig voneinander einen C_1-C_{20}-Alkyl-, C_3-C_{10}-Cycloalkyl- oder C_4-C_{20}-Alkylcycloalkylrest bedeuten.

als Ausgangsprodukt herstellen.

Die Teilfragmente A, in denen $R^{1a'}$=$R^{1b'}$=Methyl ist, können aus wohlfeilem Pantolacton auf effiziente Weise mit einer optischen Reinheit >98%ee hergestellt werden.

Die Synthese wird im folgenden Schema 1 am Beispiel des D-(-)-Pantolactons beschrieben. Aus L-(+)-Pantolacton erhält man die entsprechenden, zu A-II bis A-XIV enantiomeren Verbindungen ent-A-II bis ent-A-XIV und aus racemischem DL-Pantolacton die entsprechenden racemischen Verbindungen rac-A-II bis rac-A-XIV:

Schema 1



*: nur, falls $R^{2a'}$ oder $R^{2b'}$ in A-XIII gleich Wasserstoff ist

Schritt a (A-II ### A-III):

Die freie Hydroxygruppe des Pantolactons (A-II) wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^4 kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen wie z.B. der Methoxymethyl-, Methoxyethyl, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl,

para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Isopropionyl-, Pivalyl-, Butyryl- oder Benzoylrest in Frage.

Eine Übersicht befindet sich z.B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons).

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z.B. der Methoxymethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der Tetrahydropyranyl-Rest.

Schritt b (A-III ### A-IV):

Das geschützte Lacton A-III wird zum Lactol A-IV reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich in ihrer Reaktivität modifizierte Aluminiumhydride wie z.B. Diisobutylaluminiumhydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Toluol, vorzugsweise bei niedrigen Temperaturen.

Schritt c (A-IV ### A-V):

Das Lactol A-IV wird unter Erweiterung um ein C-Atom zum Hydroxyolefin A-V geöffnet. Hierzu eignen sich die, dem Fachmann bekannten Methoden wie z.B. die Olefinierung nach Tebbe, die Wittig- oder Wittig/Horner-Reaktion, die Addition einer metallorganischen Verbindung unter Abspaltung von Wasser. Bevorzugt ist die Wittigreaktion unter Verwendung von Methyltriarylphosphoniumhalogeniden wie z.B. Methyltriphenylphosphoniumbromid mit starken Basen wie z.B. n-Butyllithium, Kalium-tert.-butanolat, Natriumethanolat, Natriumhexamethyldisilazan; als Base bevorzugt ist n-Butyllithium.

Schritt d (A-V ### A-VI):

Die freie Hydroxygruppe in A-V wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^5 kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^4 im Schritt a (A-II ### A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-, der Triisopropylsilyl- und der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

Schritt e (A-VI ### A-VII):

An die Doppelbindung in A-VI wird nach anti-Markovnikov Wasser addiert. Hierzu eignen sich die dem Fachmann bekannten Verfahren wie z.B. die Umsetzung mit Boranen, deren anschließende Oxidation zu den entsprechenden Borsäureestern und deren Verseifung. Als Borane bevorzugt sind z.B. der Boran-Tetrahydrofuran-Komplex, der Boran-Dimethylsulfid-Komplex, 9-Borabicyclo[3.3.1]nonan in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Diethylether. Als Oxidationsmittel wird vorzugsweise Wasserstoffperoxid verwendet, zur Verseifung der Borester vorzugsweise Alkalihydroxide wie z.B. Natriumhydroxid.

Schritt f (A-VI ### A-VII):

Die unter Schritt a) eingeführte Schutzgruppe PG^4 wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um eine sauer spaltbare Schutzgruppe, so eignen sich für die Spaltung verdünnte Mineralsäuren in wässrig-alkoholischen Lösungen, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z.B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Schritt g (A-VII ### A-IX):

Ein gemeinsamer Schutz beider Alkoholfunktionen des monogeschützten 1.3-Diols in A-VII ist durch direkte Ketalisierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel R^{15a}-CO-R^{15b}, oder durch Umketalisierung mit einem Ketal der allgemeinen Formeln, R^{15a}-$C(OC_2H_5)_2$-R^{15b}, R^{15a}-$C(OC_2H_4)_2$-R^{15b}, R^{15a}-$C(OCH_2C(CH_3)_2CH_2O)$-R^{15b} worin jeweils R^{15a} und R^{15b} die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter Säurekatalyse möglich. Als Säuren eignen sich die bereits unter Schritt f) genannten Säuren, bevorzugt ist die Verwendung von para-Toluolsulfonsäure gegebenenfalls unter Zusatz von Kupfer(II)- oder Kobalt(II)-Salzen wie z.B. Kupfer(II)sulfat.

Schritt h (A-VIII ### A-IX):

Ein Schutz beider Alkoholfunktionen des 1.3-Diols in A-VIII ist durch direkte Ketalisierung mit einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel R^{15a}-CO-R^{15b}, oder durch Umketalisierung mit einem Ketal der allgemeinen Formeln, R^{15a}-$C(OC_2H_5)_2$-R^{15b}, R^{15a}-

$C(OC_2H_4)_2$-R^{15b}, R^{15a}-$C(OCH_2C(CH_3)_2CH_2O)$-R^{15b} worin jeweils R^{15a} und R^{15b} die oben angegebenen Bedeutungen haben, unter Säurekatalyse möglich. Bevorzugt ist die Umketalisierung vorzugsweise mit 2,2-Dimethoxypropan. Als Säuren eignen sich die bereits unter Schritt f) genannten Säuren, bevorzugt ist die Verwendung von Camphersulfonsäure.

Schritt i (A-IX ### A-X):

Die unter Schritt d) eingeführte Schutzgruppe PG^5 wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um einen Silylether, so eignet sich für die Spaltung die Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid, dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, Kaliumfluorid oder die Anwendung verdünnter Mineralsäuren, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z.B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Schritt k (A-X ### A-XI):

Die Oxidation des primären Alkohols in A-X zum Aldehyd erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z.B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z.B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt l (A-XI ### A-XII):

Die Umsetzung der Aldehyde A-XI zu Alkoholen der Formel A-XII erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $M\text{-}CHR^{2a'}R^{2b'}$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und die Reste $R^{2a'}$ und $R^{2b'}$ jeweils die oben genannten Bedeutungen aufweisen. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt m (A-XII ### A-XIII):

Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XII zum Keton A-XIII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

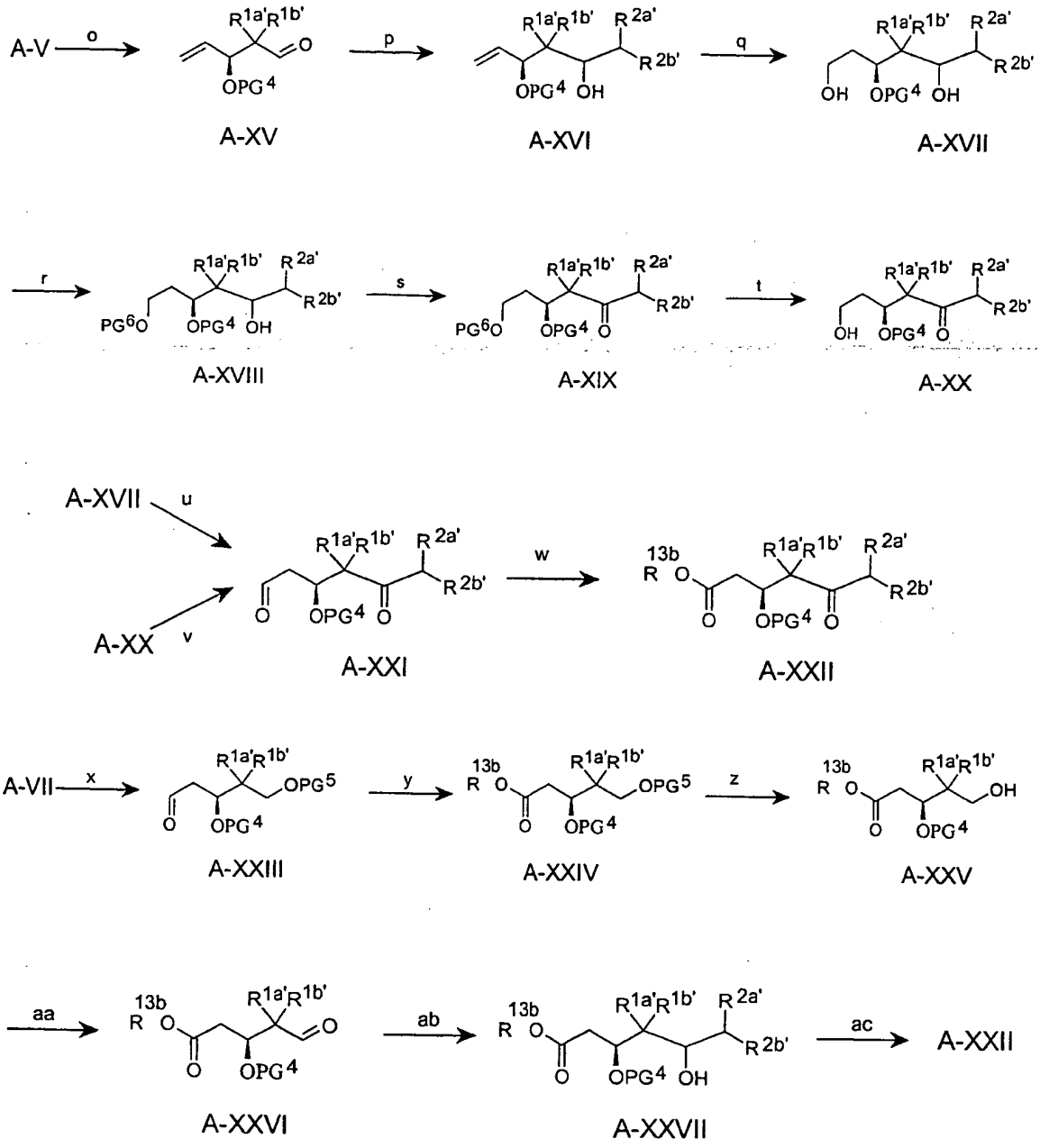
Schritt n (A-XIII ### A-XIV):

Für den Fall, daß $R^{2a'}$ in A-XIII gleich Wasserstoff ist, besteht die Möglichkeit, hierfür einen zweiten Rest $R^{2a'}$, der die oben genannten Bedeutungen, ausgenommen Wasserstoff besitzt, einzuführen. Hierzu wird unter Anwendung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid das Keton in A-XIII in das Enolat überführt und mit einer Verbindung der allgemeinen Formel $X\text{-}R^{2a'}$, worin X ein Halogen repräsentiert umgesetzt. Als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Der zuvor beschriebene Weg kann ebenfalls dazu benutzt werden, C1-C6-Epothilon-Bausteine zu synthetisieren, die an C-1 eine Carbonsäure oder deren Ester enthalten ($R^{13}=CO_2R^{13b}$ in A).

Die Synthese des Bausteins A-XXII wird im folgenden Schema 2 am Beispiel der von D-(-)-Pantolacton abgeleiteten Zwischenstufe A-V beschrieben. Aus L-(+)-Pantolacton erhält man die entsprechenden, zu A-V bis A-XXVII enantiomeren Verbindungen ent-A-V bis ent-A-XXVII und aus racemischem DL-Pantolacton die entsprechenden racemischen Verbindungen rac-A-V bis rac-A-XXVII:

Schema 2



Schritt o (A-V ### A-XV):

Die Oxidation des primären Alkohols in A-V zum Aldehyd A-XV erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist das Oxidationsverfahren nach Swern.

Schritt p (A-XV ### A-XVI):

Die Umsetzung der Aldehyde A-XV zu Alkoholen der Formel A-XVI erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel M-CHR$^{2a'}$R$^{2b'}$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und die Reste R$^{2a'}$ und R$^{2b'}$ jeweils die oben genannten Bedeutungen aufweisen. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt q (A-XVI ### A-XVII):

An die Doppelbindung in A-XVI wird nach anti-Markovnikov Wasser addiert. Hierzu eignen sich die unter e) beschriebenen Verfahren.

Schritt r (A-XVII ### A-XVIII):

Die freie Hydroxygruppe in A-XVII wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^6 kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^4 im Schritt a (A-II ### A-III) genannt wurden, in Frage.
Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter basischen oder hydrogenolytischen Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z.B. Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl-, Benzoyl -Rest.
Besonders bevorzugt ist der Benzoyl-Rest.

Schritt s (A-XVIII ### A-XIX):

Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XVII zum Keton A-XIX erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt t (A-XIX ### A-XX):

Die Schutzgruppe PG^6 in XIX wird nun selektiv gespalten. Handelt es sich um eine hydrogenolytisch spaltbare Schutzgruppe, so wird vorzugsweise in Gegenwart von Palladium- oder Platin-Katalysatoren in inerten Lösungsmitteln wie beispielsweise Ethylacetat oder Ethanol hydriert. Handelt es sich um eine basisch spaltbare Schutzgruppe, so findet vorzugsweise Verwendung die Verseifung mit Carbonaten in alkoholischer Lösung wie z.B. Kaliumcarbonat in Methanol, die Verseifung mit wässrigen Lösungen von Alkalihydroxiden

wie z.B. Lithiumhydroxid oder Natriumhydroxid unter Verwendung von organischen, mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln wie z.B. Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

Schritt u (A-XVII ### A-XXI):

Die Oxidation der Alkohole in A-XVII zum Ketoaldehyd A-XXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern.

Schritt v (A-XX ### A-XXI):

Die Oxidation des primären Alkohols in A-XX zum Ketoaldehyd A-XXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt w (A-XXI ### A-XXII):

Die Oxidation des Aldehydes in A-XXI zur Carbonsäure A-XXII (R^{13b}=Wasserstoff) erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation nach Jones, die Oxidation mit Kaliumpermanganat beispielsweise in einem wässrigen System aus tert.-Butanol und Natriumdihydrogenphosphat, die Oxidation mit Natriumchlorit in wässrigem tert.-Butanol gegebenenfalls in Gegenwart eines Chlorfängers wie z.B. 2-Methyl-2-buten.

Die Oxidation des Aldehydes in A-XXI zum Ester A-XXII, worin R^{13b} die oben genannten Bedeutungen hat und ungleich Wasserstoff ist, kann beispielsweise mit Pyridiniumdichromat und dem gewünschten Alkohol HO-R^{13b} in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Dimethylformamid erfolgen.

Schritt x (A-VII ### A-XXIII):

Die Oxidation des primären Alkohols in A-VII zum Aldehyd A-XXIII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern.

Schritt y (A-XXIII ### A-XXIV):

Die Oxidation des Aldehyds A-XXIII zur Carbonsäure bzw. deren Ester A-XXIV erfolgt nach den bereits unter w) beschriebenen Bedingungen.

Schritt z (A-XXIV ### A-XXV):

Die unter Schritt d) eingeführte Schutzgruppe PG^5 wird wie unter Schritt i beschrieben gespalten.

Schritt aa (A-XXV### A-XXVI):

Die Oxidation des primären Alkohols in A-XXV zum Aldehyd A-XXVI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat sowie die Methode nach Swern.

Schritt ab (A-XXVI ### A-XXVII):

Die Umsetzung der Aldehyde A-XXVI zu Alkoholen der Formel A-XXVII erfolgt nach den, unter Schritt l) genannten Bedingungen.

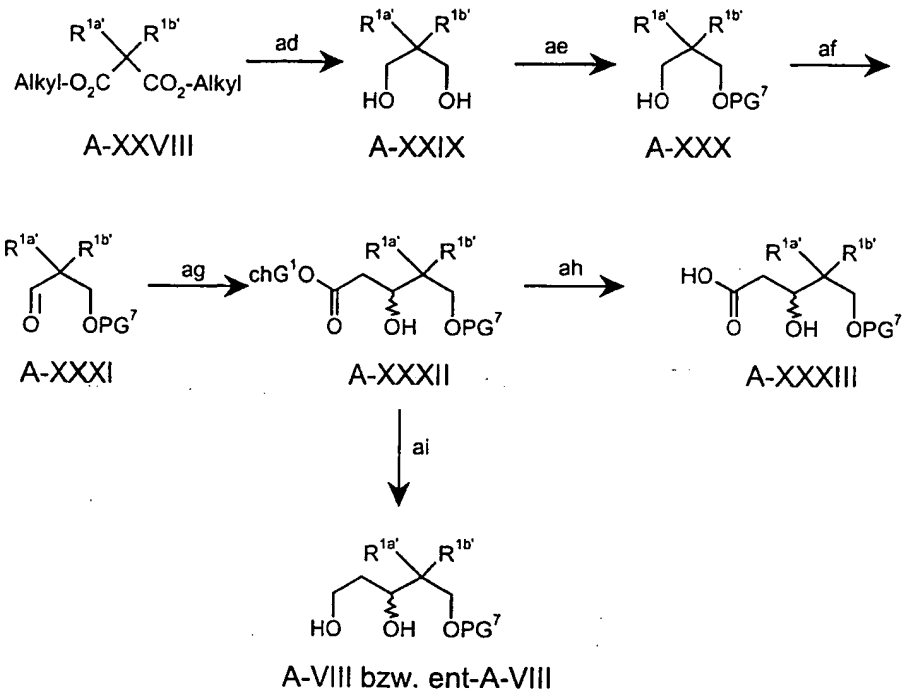
Schritt ac (A-XXVII ### A-XXII):

Die Oxidation des sekundären Alkohols in A-XXVII zum Keton A-XXII erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Die Verbindungen der Formel A, in der $R^{1a'}$ und $R^{1b'}$ alle die in der allgemeinen Formel A angegebenen Bedeutungen haben können, lassen sich ferner aus wohlfeilen oder leicht zugänglichen Malonsäuredialkylestern auf effiziente Weise mit hoher optischer Reinheit herstellen.

Die Synthese wird im folgenden Schema 3 beschrieben:

Schema 3



Schritt ad (A-XXVIII###A-XXIX):

Entsprechend substituierte Malonsäuresterderivate A-XXVIII, die entweder käuflich sind oder nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren aus Malonsäuren oder deren Alkylestern hergestellt werden können, werden zu Diolen A-XXIX reduziert. Hierzu eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z.B. Diisobutylaluminium-hydrid, komplexe Metallhydride wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid.

Schritt ae (A-XXIX###A-XXX):

Eine freie Hydroxylgruppe in A-XXIX wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden selektiv geschützt. Als Schutzgruppe PG^7 kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^4 im Schritt a (A-II ### A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind Silizium-haltige Schutzgruppen.

Schritt af (A-XXX###A-XXXI):

Die Oxidation der verbliebenen, primären Hydroxylgruppe in A-XXX zum Aldehyd A-XXXI erfolgt nach den, unter Schritt k) genannten Bedingungen. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumper-ruthenat, die Verwendung von Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat sowie die Methode nach Swern.

Schritt ag (A-XXXI###A-XXXII):

Die Aldehyde A-XXXI werden mit einem Ester der Essigsäure $chG^1OC(O)CH3$, worin chG^1 eine chirale Hilfsgruppe bedeutet, im Sinne einer Aldolreaktion umgesetzt. Die Verbindungen $chG^1OC(O)CH_3$ werden in optisch reiner Form in die Aldolreaktion eingesetzt. Die Art der chiralen Hilfsgruppe bestimmt, ob die Aldolreaktion mit hoher Diastereoselektivität verläuft oder ein mit physikalischen Methoden trennbares Diastereomerengemisch ergibt. Eine Übersicht über vergleichbare diastereoselektive Aldolreaktionen findet sich in Angew. Chem. 99 (1987), 24-37. Als chirale Hilfsgruppen chG^1-OH eignen sich beispielsweise optisch reines 2-Phenyl-cyclohexanol, Pulegol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol.

Schritt ah (A-XXXII###A-XXXIII):

Die diastereomerenreinen Verbindungen A-XXXII können dann nach dem Fachmann bekannten Verfahren durch Verseifung der Estereinheit unter gleichzeitiger Freisetzung der wiederverwendbaren chiralen Hilfskomponente chG^1-OH in enantiomerenreine Verbindungen des Typs A-XXXIII oder ent-A-XXXIII überführt werden. Für die Verseifung geeignet sind Carbonate in alkoholischer Lösung wie z.B. Kaliumcarbonat in Methanol, wässrige Lösungen von Alkalihydroxiden wie z.B. Lithiumhydroxid oder Natriumhydroxid unter Verwendung von organischer, mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln wie z.B. Methanol, Ethanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

Schritt ai (A-XXXII###A-VIII):

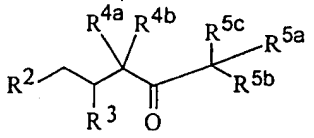
Alternativ zum Schritt ah kann die chirale Hilfsgruppe auch reduktiv entfernt werden. Auf diese Weise werden die enantiomerenreinen Verbindungen des Typs A-VIII bzw. ent-A-VIII erhalten. Die Reduktion kann nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren durchgeführt werden. Als Reduktionsmittel kommen z.B. Diisobutyl-aluminiumhydrid und komplexe Metallhydride wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid in Frage.

Die Verbindungen A-VIII bzw. ent-A-VIII können wie zuvor beschrieben in Verbindungen des Typs A-XIII bzw. ent-A-XIII überführt werden. Entsprechend lassen sich Verbindungen des Typs A-XXXIII bzw. ent-A-XXXIII gemäß oben beschriebenen Verfahren in Verbindungen des Typs A-XXII bzw. ent-A-XXII überführen.

Alternativ zum oben geschilderten Weg kann die Sequenz auch ohne Verwendung einer chiralen Hilfsgruppe chG^1 durchgeführt werden. Auf diese Weise werden dann racemische Mischungen von Verbindungen des Typs rac-A-VIII bzw. rac-A-XXXIII über die entsprechenden, racemischen Vorstufen erhalten. Diese Mischungen können wiederum nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren zur Racematspaltung, z.B. Chromatographie an chiralen Säulen, getrennt werden. Die Fortsetzung der Synthese kann aber auch mit den racemischen Gemischen erfolgen.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel A, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß
a) ein Pantolacton der allgemeinen Formel IIa oder
b) ein Malonsäuredialkylester der allgemeinen Formel XXVIII
als Ausgangsprodukt verwendet wird.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit außerdem die neuen C1-C6-Epothilon-Bausteine der allgemeinen Formel A'



A',

worin

R^2 CH_2OR^{2a}, CHO, CO_2R^{2b}, COX,

R^{2a}, R^{2b} Wasserstoff, C_1-C_{20}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl,

R^3 Wasserstoff, OR^{3a}, X, OSO_2R^{3b},

R^{3a} Wasserstoff oder gemeinsam mit R^{2a} eine $-(CH_2)_n$-Gruppe oder eine $CR^{6a}R^{6b}$-Gruppe,

R^{3b} C_1-C_4-Alkyl, Aryl,

X Halogen,

n 2 bis 4,

R^{6a}, R^{6b} gleich oder verschieden sind und C_1-C_8-Alkyl, C_6-C_{10}-Aryl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_o-$-Gruppe,

o 3 bis 6,

R^{6a} zusätzlich die Bedeutung von Wasserstoff annehmen kann,

R^{4a}, R^{4b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, C_7-C_{20}-Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_m-$-Gruppe,

m 2 bis 5,

R^{5a}, R^{5b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, C_7-C_{20}-Aralkyl, oder gemeinsam eine $-(CH_2)_p-$-Gruppe,

p 2 bis 5,

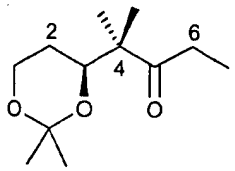
R^{5c} Wasserstoff,

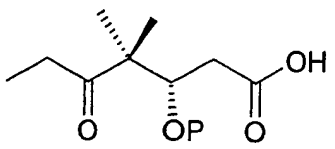
einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische

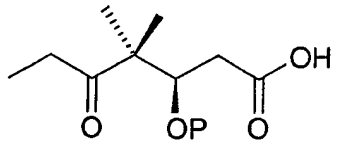
bedeuten sowie

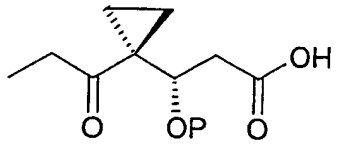
freie Hydroxylgruppen in R^2 und R^3 verethert oder verestert, freie Carbonylgruppen in A und R^2 ketalisiert, in einen Enolether überführt oder reduziert sowie freie Säuregruppen in A in deren Salze mit Basen überführt sein können,

ausgenommen der Verbindungen



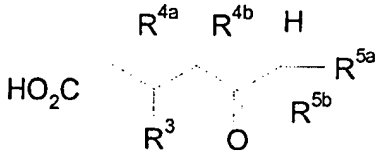






P = TBS

Es wurde ferner gefunden, daß Synthesebausteine der allgemeinen Formel A''



I

worin

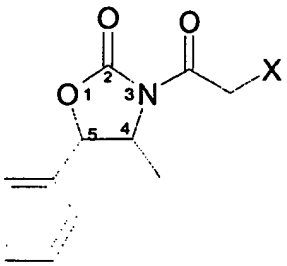
R^3	OR^{3a} und
R^{3a}	Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG
R^{4a}, R^{4b}	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, C_7-C_{20}-Aralkyl, oder gemeinsam eine -$(CH_2)_m$-Gruppe,
m	2 bis 5,
R^{5a}, R^{5b}	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, C_7-C_{20}-Aralkyl, oder gemeinsam eine -$(CH_2)_p$-Gruppe,
p	2 bis 5,

einschließlich aller Stereoisomeren sowie deren Gemische

bedeuten sowie

freie Carbonylgruppen in I ketalisiert sein können,

leicht durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II

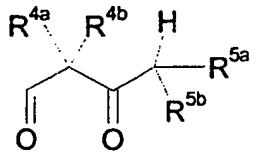


II

worin

X ein Chlor- oder Bromatom ist, und der 2-Oxazolidinon-Ring entweder (4R,5S)- oder (4S,5R)-Konformation aufweist,

mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III



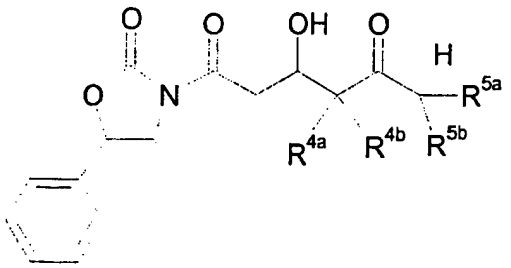
III

worin

R^{4a}, R^{4b}	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, C_7-C_{20}-Aralkyl, oder gemeinsam eine -$(CH_2)_m$-Gruppe,
m	2 bis 5,
R^{5a}, R^{5b}	gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, C_7-C_{20}-Aralkyl, oder gemeinsam eine -$(CH_2)_p$-Gruppe,
p	2 bis 5,

bedeuten,

zu einer Verbindung der allgemeinen Formel IV



IV

worin
der 2-Oxazolidinon-Ring (4R,5S)- und das 3'-Kohlenstoffatom R-Konformation oder
der 2-Oxazolidinon-Ring (4S,5R)- und das 3'-Kohlenstoffatom S-Konformation
aufweisen,

sowie nach Schutz der 3'-Hydroxygruppe in IV mit einer Schutzgruppe PG, durch Abspaltung des Oxazolidinon-Restes und gegebenenfalls Abspaltung der Schutzgruppe PG hergestellt werden können.

Die Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel II mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III gelingt nach Überführung der Verbindung der allgemeinen Formel II in ein Metallenolat durch Insertion eines Metalls oder Metallsalzes in die Kohlenstoff-Halogen-Bindung der Verbindung der allgemeinen Formel II.
Als Metall oder Metallsalz kommen generell alle dem Fachmann bekannten Metalle oder Metallsalze in Frage, die für eine Reformatzky-Reaktion geeignet sind (siehe z.B. A. Fürstner, Synthesis 1989, 571 – 590).
Erfindungsgemäß wird vorzugsweise Chrom(II)chlorid verwendet.

Der Oxazolidon-Ring wird bei der Abspaltung aus den Verbindungen der allgemeinen Formel IV fast quantitativ und ohne Verlust der optischen Aktivität zurückgewonnen.

Als Alkylgruppen R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} und R^{5b} sind gerad- oder verzweigtkettige Alkylgruppen mit 1 bis maximal 10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

Die Alkylgruppen R^{4a}, R^{4b}, R^{5a} und R^{5b} können perfluoriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C_1-C_4-Alkoxygruppen und C_6-C_{12}-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können).

Die Aralkylgruppen in R^{4a}, R^{4b} ,R^{5a} und R^{5b} können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 enthalten und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome. Als Aralkylreste kommen beispielweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können ein- bis dreifach substituiert sein durch Halogen, OH, O-Alkyl, NH_2, CO_2H, CO_2-Alkyl, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, C_1-C_{20}-Alkyl, C_1-C_{20}-Acyl, C_1-C_{20}-Acyloxy-Gruppen.

Als Schutzgruppe PG kommen alle, dem Fachmann als derartige Schutzgruppen bekannten Reste in Betracht. Bevorzugt sind hierbei silylhaltige Schutzgruppen, wie beispielsweise der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.
Eine Übersicht über Schutzgruppen findet sich z.B. in "Protective Groups in Organic Synthesis" Theodora W. Green, John Wiley and Sons).

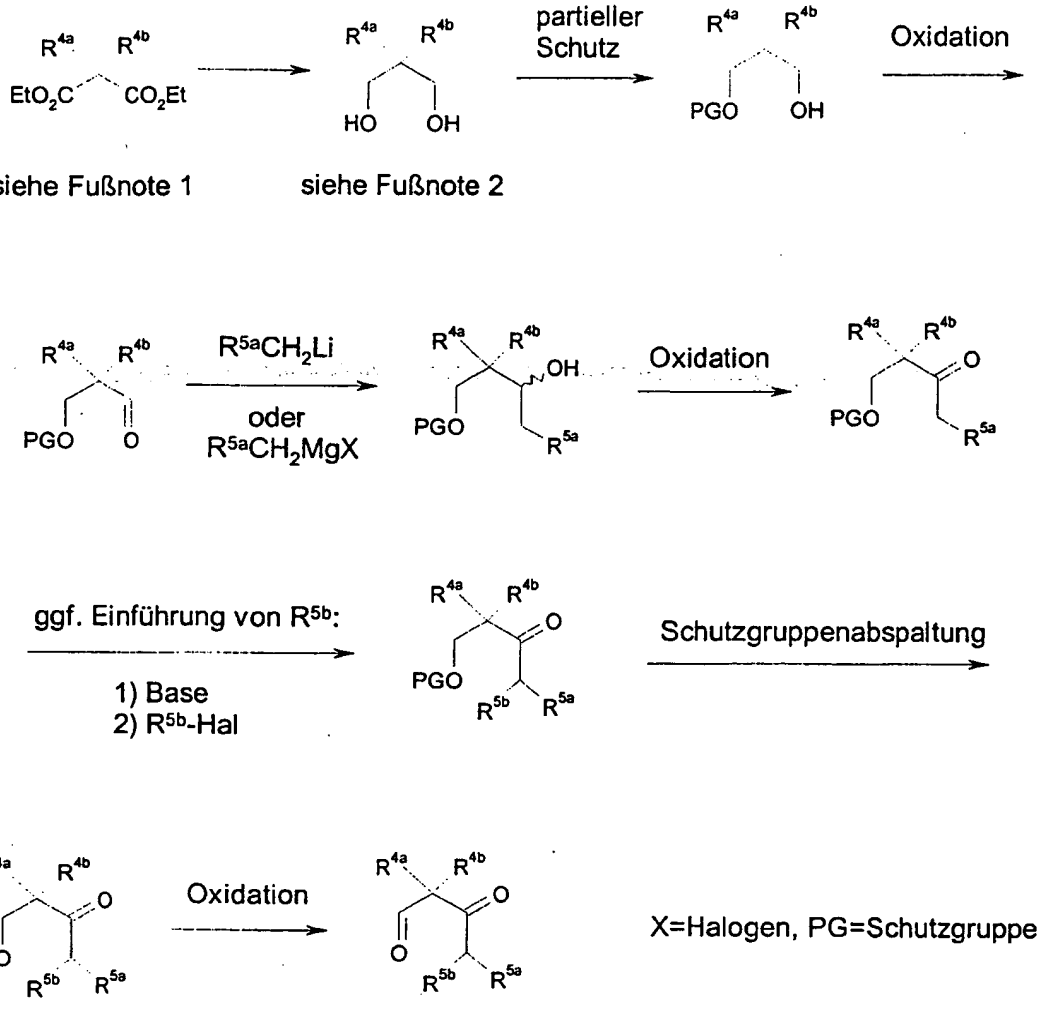
Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom und Iod.

Die für das erfindungsgemäße Verfahren benötigten Verbindungen der allgemeinen Formel II sind durch Acetylierung von (4R,5S)- bzw. (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidinon mit Brom- oder Chloracetylchlorid in Gegenwart einer starken Base, wie beispielsweise n-Butyllithium, zugänglich.
Durch die Wahl des chiralen Auxiliars wird später die Stereochemie der Hydroxygruppe in Position 3 gesteuert.

Die für das erfindungsgemäße Verfahren benötigten Verbindungen der allgemeinen Formeln III sind käuflich oder lassen sich einfach herstellen.

Sofern die Verbindungen der allgemeinen Formel III nicht käuflich sind, lassen sie sich beispielsweise nach den in Abb. 1 und 2 angegebenen Methoden herstellen.

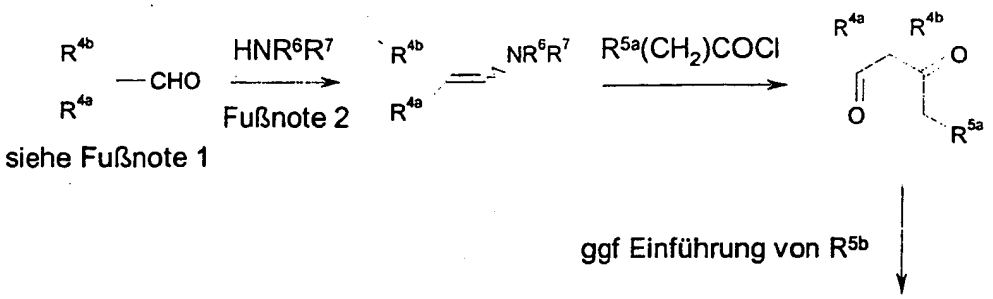
Abb. 1 Ausgangsmaterial ist (substituierter) Malonester



1) siehe hierzu Ausgangsprodukt C, worin $R^{4a} + R^{4b}$ = Trimethylen

2) diese 1,3-Propandiole sind z.T. käuflich und können dann an dieser Stelle in die Synthese eingesetzt werden.

Abb. 2



1) diese Ausgangsverbindungen sind käuflich oder lassen sich nach den, dem Fachmann bekannten Methoden erhalten.

2) sekundäres Amin: vorzugsweise Piperidin oder Morpholin oder R^6 und R^7 bedeuten unabhängig voneinander eine geradkettige oder verzweigte C_1-C_6-Alkylgruppe.

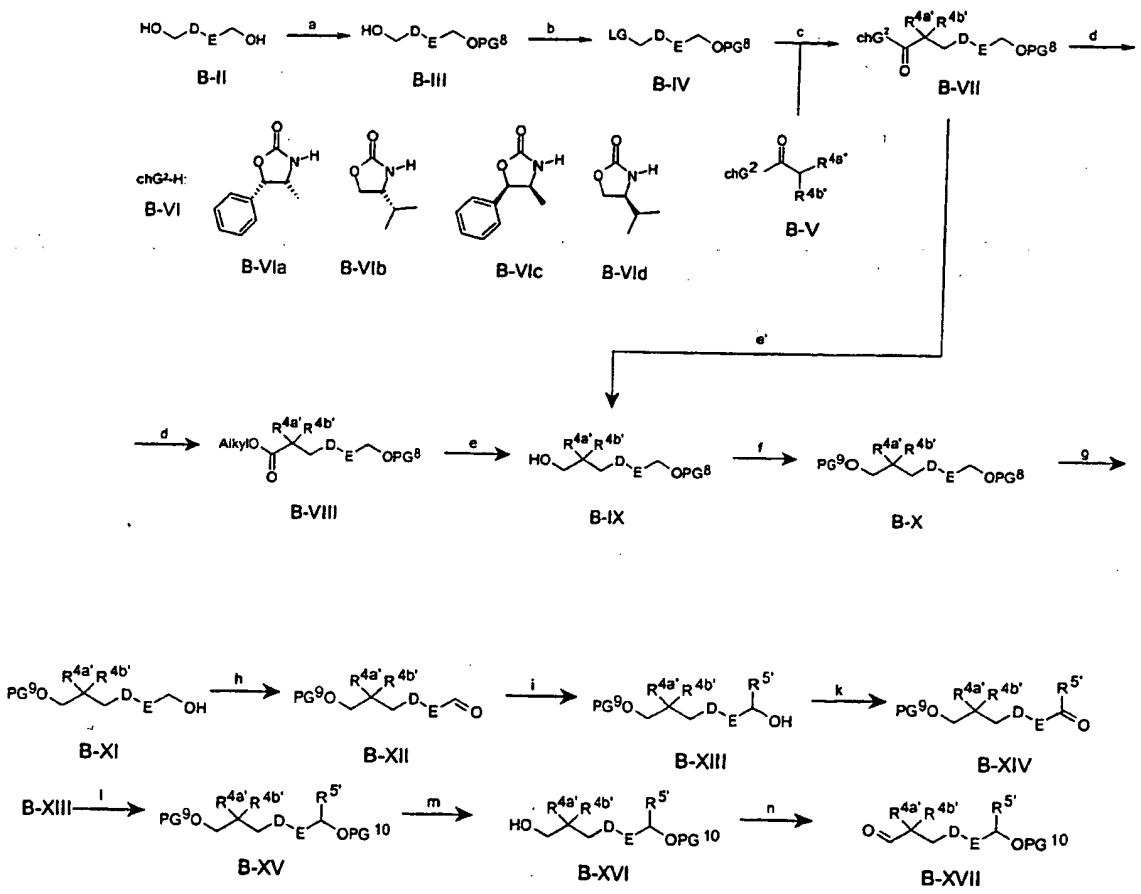
Die gemäß vorliegender Erfindung hergestellten Bausteine der allgemeinen Formel I können analog zu beschriebenen, beispielsweise aus den auf der Seite 2 dieses Anmeldetextes (Schinzer et al.: Chem.Eur.J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482; Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, S. 543-544; Nicolaou et al.: Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 1/2, S. 170-172; Nature, Vo. 387, 1997, S. 268-272; J.Am.Chem.Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7960-7973; J.Am.Chem.Soc., Vol. 119, No. 34, 1997, S. 7974-7991; Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 19, S. 2181-2187) hervorgehenden Methoden zur Synthese von Epothilon A und B sowie von im C_1-C_6-Abschnitt des Epothilongerüstes entsprechend modifizierten Epothilonderivaten verwendet werden.

Mit den Verbindungen der allgemeinen Formel A'' wird somit die eingangs geforderte Variabilität der Substituenten erreicht.
Ein großer Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens liegt auch darin, daß sich das verwendete chirale Auxiliar (4R,5S)- bzw. (4S,5R)-4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidinon nach seiner Abspaltung aus der geschützten Verbindung der allgemeinen Formel IV einfach wiedergewinnen und erneut ohne Verlust an optischer Induktion in die Synthese wieder einsetzen läßt.

Die auf diesen Wegen erhaltenen Bausteine, auch deren Enantiomere oder Gemische aus diesen Enantiomeren, eignen sich für die Aldokondensation mit einem Epothilonbaustein, der an C-7 (Epothilon-Zählweise) eine Carbonylfunktion trägt , wie dies bei den oben genannten Totalsynthesen von Epothilon A und Epothilon B der Fall ist.
Die Bausteine A, deren Enantiomere oder Gemische aus diesen Enantiomeren eignen sich darüber hinaus für die Veresterung mit einem Epothilonbaustein, der an C-15 (Epothilion-Zählweise) eine Hydroxylfunktion trägt, wie dies bei den oben genannten Totalsynthesen von Epothilon A und B der Fall ist.

Darstellung der Teilfragmente B:

Schema 4



Schritt a (B-II ### B-III):

Eine Hydroxylgruppe in B-II wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^8 kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^4 im Schritt a (A-II ### A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind Silizium haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktions-bedingungen oder Anwendung von Fluorid gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest. Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Schritt b (B-III ### B-IV):

Die freie Hydroxylgruppe in B-III wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden in eine Abgangsgruppe LG überführt. Als Abgangsgruppe LG eignen sich beispielsweise Halogene wie z.B. Brom oder Iod oder Alkyl- bzw. Arylsulfonate, die aus den entsprechenden Sulfonsäurehalogeniden bzw. Sulfonsäureanhydriden nach den, dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden.

Als Abgangsgruppe LG bevorzugt ist das Trifluormethansulfonat.

Schritt c (B-IV ### B-VII):

Die Verbindung B-IV wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel B-V, worin chG^2 eine einfache Alkoxygruppe oder aber eine chirale Hilfsgruppe sein kann, nach den, dem Fachmann bekannten Methoden alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt. Als chirale Hilfsgruppe chG^2-H (B-VI) eignen sich chirale, optisch rein herstellbare und wohlfeile Alkohole wie z.B. Pulegol, 2-Phenylcyclohexanol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol oder optisch rein herstellbare und wohlfeile, reaktive NH-Gruppen enthaltende Verbindungen wie z.B. Amine, Aminosäuren, Lactame oder Oxazolidinone. Bevorzugt sind Oxazolidinone, besonders bevorzugt die Verbindungen der Formeln B-VIa bis B-VId. Durch die Wahl des jeweiligen Antipoden wird die absolute Stereochemie am α-Carbonylkohlenstoff der Verbindung der allgemeinen Formel B-VII festgelegt. Auf diesem Wege lassen sich die Verbindungen der allgemeinen Formeln B-VII bis B-XVII bzw. deren jeweilige Enantiomere ent-B-VII bis ent-B-XVII enatiomerenrein erhalten. Wird als chG^2-H (B-VI) ein achiraler Alkohol wie z.B. Ethanol eingesetzt, so erhält man die racemischen Verbindungen rac-B-VII bis rac-B-XVII.

Schritt d (B-VII ### B-VIII):

Repräsentiert die Gruppe chG^2 eine der unter Schritt c erwähnten chiralen Hilfsgruppen, so wird diese durch Umesterung von B-VII in einen Alkylester der allgemeinen Formel B-VIII wiedergewonnen. Die Umesterung erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Bevorzugt ist die Umesterung mit einfachen Alkoholen wie z.B. Methanol oder Ethanol in Gegenwart entsprechender Titan(IV)alkoholate.

Schritt e (B-VIII ### B-IX):

Der Ester in B-VIII wird zum Alkohol B-IX reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich die, dem Fachmann bekannten Reduktionsmittel wie z.B. Aluminiumhydride wie z.B. Lithiumaluminiumhydrid oder Diisobutylaluminium-hydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol.

Schritt e' (B-VII ### B-IX):

Alternativ zu den Schritten d) und e) kann die Carbonylgruppe in B-VII nach den unter Schritt e) genannten Bedingungen direkt zu den Alkoholen der allgemeinen Formel B-IX reduziert werden. Auch hier kann die chirale Hilfskomponente chG^2-H wiedergewonnen werden.

Schritt f (B-IX ### B-X):

Die freie Hydroxylgruppe in B-IX wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^9 kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^4 im Schritt a (A-II ### A-III) genannt wurden, in Frage.
Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen gespalten werden können, wie z.B. der Methoxymethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-Rest.
Besonders bevorzugt ist der Tetrahydropyranyl-Rest.

Schritt g (B-X ### B-XI):

Die unter Schritt a) eingeführte Schutzgruppe PG^8 wird nun nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren gespalten. Handelt es sich um einen Silylether, so eignet sich für die Spaltung die Umsetzung mit Fluoriden wie beispielsweise Tetrabutylammoniumfluorid, dem Fluorwasserstoff-Pyridin-Komplex, Kaliumfluorid oder die Anwendung verdünnter Mineralsäuren, die Verwendung von katalytischen Mengen Säuren wie z.B. para-Toluolsulfonsäure, para-Toluolsulfonsäure-pyridiniumsalz, Camphersulfonsäure in alkoholischen Lösungen, vorzugsweise in Ethanol oder Isopropanol.

Schritt h (B-XI ### B-XII):

Die Oxidation des primären Alkohols in B-XI zum Aldehyd der allgemeinen Formel B-XII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z.B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die

Verwendung von Stickstoffoxiden wie z.B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern sowie mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt i (B-XII ### B-XIII):

Die Umsetzung der Aldehyde B-XII zu Alkoholen der allgemeinen Formel B-XIII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel M-$R^{5'}$, worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX, worin X ein Halogen repräsentiert und der Rest $R^{5'}$ die oben genannte Bedeutung aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt k (B-XIII ### B-XIV):

Die Oxidation des Alkohols B-XIII zum Keton der allgemeinen Formel B-XIV erfolgt nach den unter h) genannten Verfahren. Bevorzugt ist die Oxidation mit N-Methyl-morpholino-N-oxid unter Verwendung von Tetrapropylammoniumperruthenat.

Schritt l (B-XIII ### B-XV):

Die Hydroxylgruppe in B-XIII kann nach den unter a) genannten Verfahren mit einer Schutzgruppe PG^{10} versehen werden. Bevorzugt sind Silizium haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen oder Anwendung von Fluorid gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldiphenylsilyl-Rest.

Schritt m (B-XV ### B-XVI):

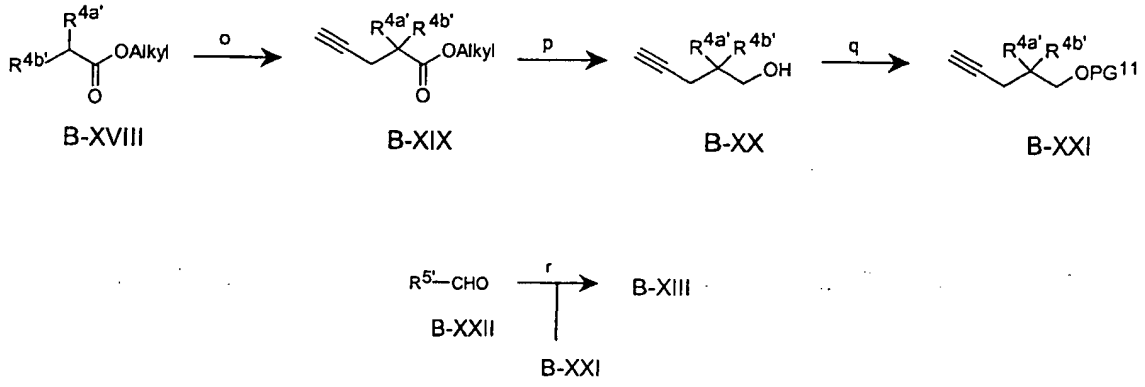
Die unter Schritt f) eingeführte Schutzgruppe PG^9 wird nach den unter Schritt g) beschriebenen Verfahren gespalten.

Schritt n (B-XVI ### B-XVII):

Die Oxidation des Alkohols B-XVI zum Aldehyd der allgemeinen Formel B-XVII erfolgt nach den unter h) genannten Verfahren. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern.

Alternativ können die Verbindungen der allgemeinen Formel B-XIII über den in Schema 5 beschriebenen Weg hergestellt werden.

Schema 5



Schritt o (B-XVIII ### B-XIX):

Ausgehend von wohlfeil erhältlichen Essigesterderivaten der allgemeinen Formel B-XVIII, in denen $R^{4a'}$ und $R^{4b'}$ die oben genannten Bedeutungen haben, wird das Esterenolat durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt und mit 3-Halogen-1-propin, vorzugsweise 3-Brom-1-propin zu Verbindungen der allgeminen Formel B-XIX umgesetzt.

Schritt p (B-XIX ###B-XX):

Die Reduktion des Esters B-XIX zum Akohol B-XX erfolgt nach den unter Schritt e) beschriebenen Methoden, vorzugsweise unter Verwendung von Diisobutylaluminium-hydrid.

Schritt q (B-XX ### B-XXI):

Die Hydroxylgruppe in B-XX kann nach den unter a) genannten Bedindungen mit einer Schutzgruppe PG^{11} versehen werden. Bevorzugt sind Silizium haltige Schutzgruppen, die unter sauren Reaktionsbedingungen oder Anwendung von Fluorid gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-Rest.

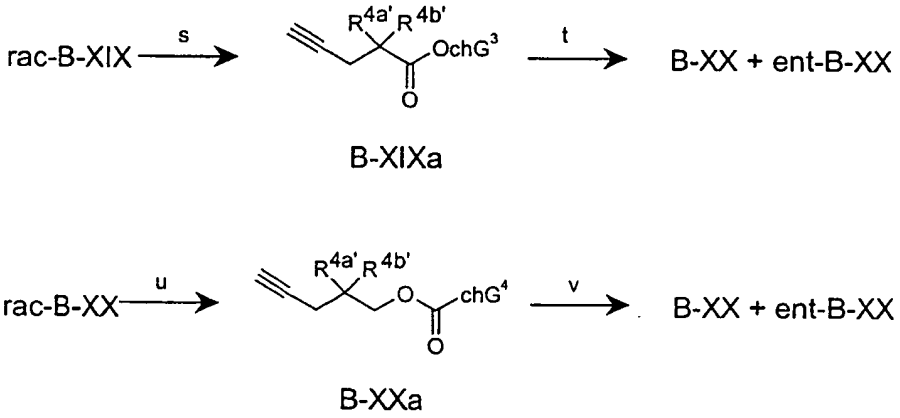
Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Schritt r (B-XXI ### B-XIII):

Das Acetylen B-XXI kann nach den, dem Fachmann bekannten Verfahren deprotoniert und das erhaltene Acetylid mit Carbonylverbindungen der allgemeinen Formel B-XXII, in der $R^{5'}$ die oben genannte Bedeutung hat, zu einem Alkohol der allgemeinen Formel XIII umgesetzt werden. Zur Deprotonierung eignen sich Alkylalkaliverbindungen wie z.B. Buthyllithium oder andere starke Basen wie z.B. Alkalihexamethyldisilazane oder Lithiumdiisopropylamid. Bevorzugt wird n-Buthyllithium.

Auf dem in Schema 5 beschriebenen Weg werden zunächst die racemischen Verbindungen rac-B-XIII erhalten. Optional bieten die durchlaufenen Stufen rac-B-XIX bzw. rac-B-XX gemäß Schema 6 die Möglichkeit zur chemischen Racematspaltung und somit auch einen Zugang zu den enantiomerenreinen Verbindungen B-XX bzw. ent-B-XX, sofern $R^{4a'}$ nicht identisch ist mit $R^{4b'}$.

Schema 6



Schritt s (rac-B-XIX ### B-XIXa):

Die racemische Verbindung rac-B-XIX läßt sich mit einem chiralen, optisch rein erhältlichen Alkohol chG^3-OH nach den, dem Fachmann bekannten Methoden, bespielsweise dem unter Schritt d) genannten Verfahren zu einem Gemisch der diastereomeren Ester B-XIXa umestern und mit einfachen chromatographischen Methoden trennen. Als chirale Alkohole kommen beispielsweise Pulegol, 2-Phenylcyclohexanol, 2-Hydroxy-1,2,2-triphenylethanol, 8-Phenylmenthol in Betracht.

Schritt t (B-XIXa ### B-XX und ent-B-XX):

Die diastereomereinreinen Ester B-XIXa lassen sich jeweils nach dem unter Schritt e beschriebenen Verfahren zu den Alkoholen B-XX bzw. ent-B-XX reduzieren, wobei die unter Schritt s beschriebene Hilfskomponente chG^3-OH wiedergewonnen werden kann.

Schritt u (rac-B-XX ### B-XXa):

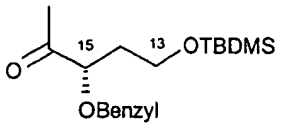
Die racemische Verbindung rac-B-XX läßt sich mit einer chiralen, optisch rein erhältlichen Säure chG^4-CO_2H, deren Ester, Anhydrid oder Säurehalogenid nach den, dem Fachmann bekannten Methoden zu einem Gemisch der diastereomeren Ester XXa umsetzen und mit einfachen chromatographischen Methoden trennen. Als chirale Säuren kommen beispielsweise Äpfelsäure, Weinsäure bzw. deren Derivate in Betracht.

Schritt v (B-XXa ### B-XX und ent-B-XX):

Die diastereomereinreinen Ester B-XXa lassen sich jeweils nach dem unter Schritt e beschriebenen Verfahren zu den Alkoholen B-XX bzw. ent-B-XX reduzieren, oder nach den, dem Fachmann bekannten Methoden verseifen wobei im letztgenannten Fall die unter Schritt u beschriebene Hilfskomponente chG^4-CO_2H wiedergewonnen werden kann.

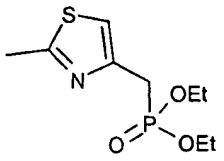
Darstellung der Teilfragmente C:

Es ist bekannt, daß die Verbindung der Formel

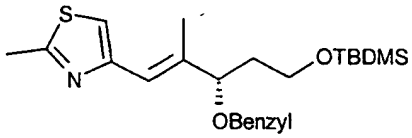


(TBDMS steht für einen tert.-Butyldimethylsilylrest) zur Synthese des C13-C16-Fragments (Epothilon-Zählweise) von Epothilon A verwendet werden kann (Schinzer et. al. Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482). Die von Schinzer et al. beschriebene Synthese führt die benötigte Chiralität über eine kinetische Racematspaltung nach Sharpless ein. Eine notwendige chromatographische Trennung, ein ungenügender Enantiomerenüberschuß (80% ee) und eine geringe Gesamtausbeute disqualifizieren diesen Weg für eine industrielle Synthese, die hohe Ausbeuten und hohe optische Reinheit der Syntheseprodukte erfordert.

Es ist weiterhin bekannt, daß der oben genannte Synthesebaustein mit dem Phosphonat der Formel



durch Wittig-Reaktion in eine Verbindung der Formel

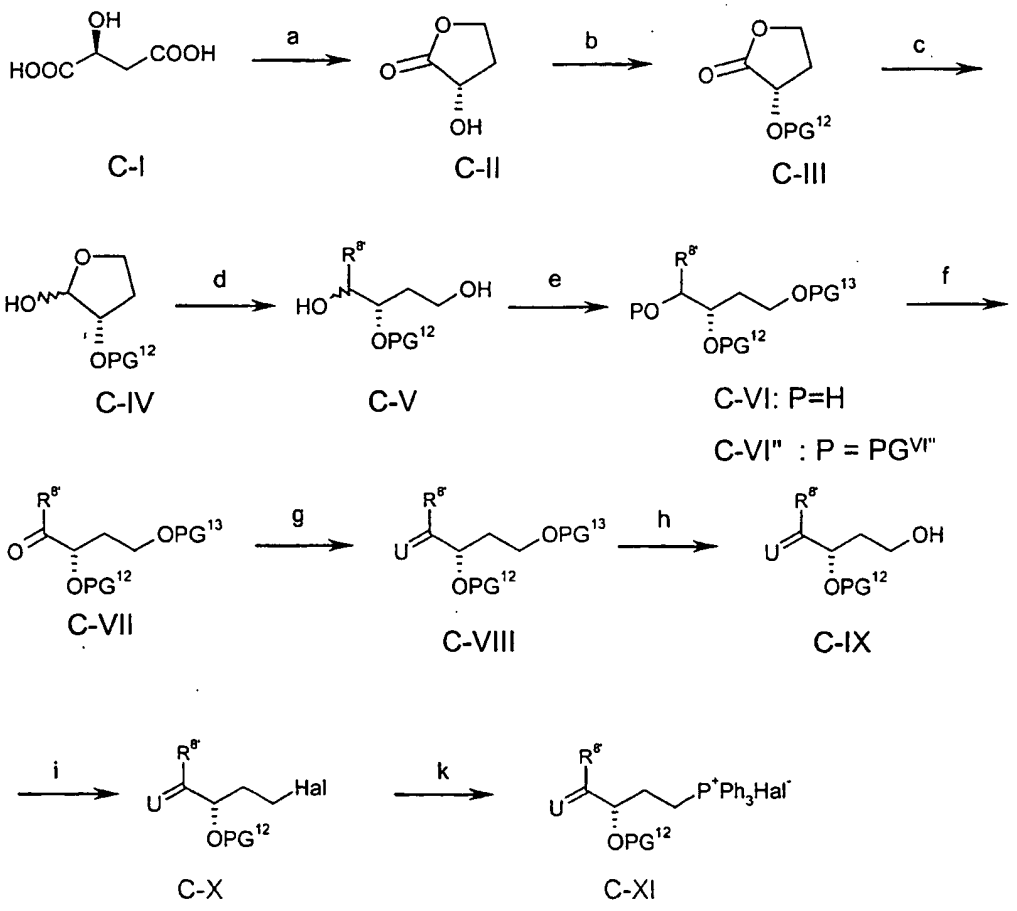


überführt werden kann, die dann zur Einführung des C13-C20-Fragments für die Epothilonsynthese genutzt werden kann.

Teilfragmente der Formel C können aus wohlfeiler, preiswert erhältlicher Äpfelsäure in effizienter Weise mit hoher optischer Reinheit (>99,5%ee) hergestellt werden.

Die Synthese wird im folgenden Schema 7 am Beispiel der L-(-)-Äpfelsäure (C-I) beschrieben. Ausgehend von D(+)-Äpfelsäure (ent-C-I) erhält man die entsprechenden enantiomeren Verbindungen (ent-C-II bis ent-C-XI) und ausgehend von racemischer Äpfelsäure (rac-C-I) die entsprechenden racemischen Verbindungen (rac-C-II bis rac-C-XI).

Schema 7



Schritt a (Äpfelsäure C-I ⇒ C-II):

L-(-)-Äpfelsäure wird nach einem literaturbekannten Verfahren (Liebigs Ann. Chem. 1993, 1273-1278) in das Hydroxylacton C-II überführt.

Schritt b (C-II ### C-III):

Die freie Hydroxygruppe in Verbindung C-II wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden geschützt. Als Schutzgruppe PG^{12} kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^4 im Schritt a (A-II ### A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter Einwirkung von Fluorid gespalten werden können, aber unter schwach sauren Reaktionsbedingungen stabil sind, wie z.B. der tert.-Butyldiphenylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, oder Triisopropylsilyl-Rest.

Besonders bevorzugt sind der tert.-Butyldiphenylsilyl- und der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Schritt c (C-III ### C-IV):

Das Lacton C-III wird zum Lactol C-IV nach den dem Fachmann bekannten Methoden reduziert. Als Reduktionsmittel eignen sich in ihrer Reaktivität modifizierte Aluminiumhydride wie z.B. Diisobutylaluminium-hydrid. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Toluol, vorzugsweise bei niedrigen Temperaturen (-20 bis -100°C).

Schritt d (C-IV ### C-V):

Die Umsetzung des Lactols C-IV zu Verbindungen der Formel C-V erfolgt mit metallorganischen Verbindungen der allgemeinen Formel $M\text{-}R^{8'}$ worin M für ein Alkalimetall, vorzugsweise Lithium oder ein zweiwertiges Metall MX steht, worin X ein Halogen repräsentiert und $R^{8'}$ die oben genannten Bedeutungen aufweist. Als zweiwertiges Metall ist bevorzugt Magnesium und Zink, als Halogen X ist bevorzugt Chlor, Brom und Iod.

Schritt e (C-V ### C-VI):

Die primäre Hydroxylgruppe in Verbindung C-V wird nach den, dem Fachmann bekannten Methoden selektiv gegenüber der sekundären Hydroxylgruppe geschützt.

Die sekundäre Hydroxygruppe wird gegebenenfalls anschließend ebenfalls nach bekannten, dem Fachmann geläufigen Methoden geschützt.

Als Schutzgruppen PG^{13} und $PG^{VI''}$ kommen die, dem Fachmann bekannten Schutzgruppen, wie sie schon vorstehend für PG^4 im Schritt a (A-II ### A-III) genannt wurden, in Frage.

Bevorzugt sind solche Schutzgruppen, die unter schwach sauren Reaktionsbedingungen selektiv in Gegenwart der Schutzgruppe PG10, die aus dem Baustein A in die Synthese der Verbindung der allgemeinen Formel I eingebracht wird, gespalten werden können, wie z.B. der Trimethylsilyl-, Triethylsilyl, -tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.
Besonders bevorzugt ist der tert.-Butyldimethylsilyl-Rest.

Schritt f (C-VI ### C-VII):
Die Oxidation des sekundären Alkohols in C-VI zum Keton C-VII erfolgt nach den, dem Fachmann bekannten Methoden. Beispielsweise genannt sei die Oxidation mit Pyridiniumchlorochromat, Pyridiniumdichromat, Chromtrioxid-Pyridin-Komplex, die Oxidation nach Swern oder verwandter Methoden z.B. unter Verwendung von Oxalylchlorid in Dimethylsulfoxid, die Verwendung des Dess-Martin-Periodinans, die Verwendung von Stickstoffoxiden wie z.B. N-Methyl-morpholino-N-oxid in Gegenwart geeigneter Katalysatoren wie z.B. Tetrapropylammoniumperruthenat in inerten Lösungsmitteln. Bevorzugt ist die Oxidation nach Swern.

Schritt g (C-VII ### C-VIII):
Für Verbindungen in denen U gleich CR10'R11' ist, wird diese Gruppierung nach den dem Fachmann bekannten Verfahren etabliert. Hierzu eignen sich Methoden wie z.B. die Wittig- oder Wittig/Horner-Reaktion, die Addition einer metallorganischen Verbindung MCHR10'R11' unter Abspaltung von Wasser. Bevorzugt ist die Wittig- und Wittig/Horner-Reaktion unter Verwendung von Phosphoniumhalogeniden des Typs CR10'R11'P(Ph)3^{+}Hal^{-} oder Phosphonaten des Typs CR10'R11'P(O)(OAlkyl)2 mit Ph gleich Phenyl, R10', R11' und Halogen in den bereits genannten Bedeutungen mit starken Basen wie z.B. n-Butyllithium, Kalium-tert.-butanolat, Natriumethanolat, Natriumhexamethyldisilazan; als Base bevorzugt ist n-Butyllithium.

Für Verbindungen, in denen U zwei Alkoxygruppen OR^{23} oder eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe darstellt, wird das Keton nach den dem Fachmann bekannten Methoden beispielsweise unter Verwendung eines Alkohols HOR^{23} oder eines C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-diols unter Säurekatalyse ketalisiert.

Schritt h (C-VIII ### C-IX):

Die unter e eingeführte Schutzgruppe PG^{13} wird nun nach den dem Fachmann bekannten Verfahren selektiv in Gegenwart von PG^{12} gespalten. Handelt es sich um eine sauer abspaltbare Schutzgruppe so erfolgt die Spaltung bevorzugt unter schwach sauren Bedindungen, wie z.B. durch Umsetzung mit verdünnten organischen Säuren in inerten Lösungsmittel. Bevorzugt ist Essigsäure.

Schritt i (C-IX ### C-X):

Gegebenenfalls wird die freie primäre Hydroxylgruppe nach den dem Fachmann bekannten Verfahren in ein Halogenid überführt. Bevorzugte Halogenide sind Chlor, besonders aber Brom und Iod. Die Substitution der Hydroxylgruppe gegen ein Brom kann z.B. mittels Triphenylphosphin/Tetrabrommethan aber auch nach jedem anderen dem Fachmann bekannten Verfahren erfolgen. Die Etablierung eines Iodatoms kann aus dem Bromid durch Substitution z.B. nach Finkelstein mit Natriumiodid in Aceton erfolgen. Auch die direkte Überführung der Hydroxylgruppe in das Iodid ist möglich, z.B. unter Verwendung von elementarem Iod, Imidazol und Triphenylphosphin in Dichlormethan.

Soll U letztendlich für H/OR^9 mit R^9 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms stehen, wird die Umwandlung der primären Hydroxygruppe in ein Halogenatom auf der Stufe der Verbindung C-VI' nach selektiver Entschützung der primären Hydroxygruppe vorgenommen.

Schritt k (C-X ### C-XI):

Soll die Verknüpfung der C13-C16-Einheit mit der Position 12 des Epothilonrestes bzw. von Epothilonbruchstücken, z.B. einer C7-C12-Einheit durch Wittigreaktion erfolgen, wie z.B. in Nature Vol. 387, 268-272 (1997) beschrieben, so werden ausgehend von den Halogeniden C-X nach den dem Fachmann bekannten Verfahren die Triphenyl-phosphonium-halogenide ($R^{21} = P(Ph)_3{}^+Hal^-$), Alkyl- bzw. Arylphoshonate ($R^{21} = P(O)(OQ)_2$) oder Phosphinoxide ($R^{21} = P(O)Ph_2$) des Typs C-XI hergestellt. Ph bedeutet dabei Phenyl; Hal steht für F, Cl, Br oder I und Q ist ein C_1-C_{10}-Alkyl- oder Phenylrest.

Zur Darstellung der Phosphoniumsalze eignet sich z.B. die Umsetzung der entsprechenden Halogenide mit Triphenylphosphin in Lösungsmitteln wie Toluol oder Benzol.

Die Darstellung der Phosphonate kann z.B. durch Reaktion der Halogenide C-X mit einem metallierten Dialkylphosphit erfolgen. Die Metallierung erfolgt üblicherweise mit starken Basen wie z.B. Butyllithium.

Die Darstellung der Phosphinoxide kann z.B. durch Umsetzung der Halogenide C-X mit metalliertem Diphenylphosphin und anschließender Oxidation erfolgen. Für die Metallierung eignen sich ebenfalls starke Basen wie Butyllithium. Die anschließende Oxidation zum Phosphinoxid kann dann z.B. mit verdünnter wäßriger Wasserstoffperoxid-Lösung erfolgen.

Es wurde gefunden, daß Verbindungen der Formel C' aus wohlfeiler, preiswert erhältlicher, enantiomerenreiner Äpfelsäure überaschenderweise in effizienter Weise mit hoher optischer Reinheit (>99,5%ee) hergestellt werden können, obwohl prinzipiell bei dem beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren die Möglichkeit zur vollständigen oder teilweisen Racemisierung bestehen würde.
Wie eingangs erwähnt, liefert das bekannte Verfahren diejenigen Verbindungen, worin R^1 eine Methylgruppe, R^2 ein tert.-Butyldimethylsilyl- oder Benzylrest, R^3 ein O-tert.-Butyldimethylsilylrest und X ein Sauerstoffatom oder ein (2-Methylthiazol-4-yl)methylen-rest ist, nur in einer optischen Reinheit von ca. 80% ee.

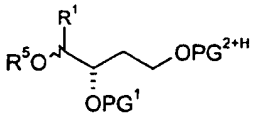
Außerdem sind die chemischen Ausbeuten des erfindungsgemäßen Verfahrens wesentlich höher als die bei den von Schinzer et al. beschriebenen Verfahren angegebenen Ausbeuten. Beispielsweise ist die Ausbeute an nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestelltem (3*S*)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanon ausgehend von L-(-)-Äpfelsäure mit 26,5% fast doppelt so hoch wie die von Schinzer et al. bei der Herstellung von (3S)-3-Benzyloxy-5-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-2-pentanon (14,35%; Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482) angegebenen bzw. bei der Herstellung von (3S)-3-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-2-pentanon (20,58%; Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, 543-544) erzielten Ausbeute.
Dieser Vergleich beruht auf den in den genannten Literaturstellen angegebenen Ausbeuten, wobei -wie schon vorstehend erwähnt- zu berücksichtigen ist, daß die nach den bekannten Verfahren erhaltenen Verbindungen nicht enantiomerenrein anfallen, so daß die tatsächliche Ausbeute der betreffenden enantiomerenreinen Verbindung niedriger liegt und zur Gewinnung einer enantiomerenreinen Verbindung ein weiterer Reinigungsschritt auf dieser oder einer späteren Verfahrenstufe nötig wird.

Darüber hinaus ermöglicht das erfindungsgemäße Verfahren eine sehr breite Variation der Substituenten in diesem C13-C16-Baustein.

Die vorliegende Erfindung betrifft somit ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel C', welches dadurch gekennzeichnet ist, daß
L-(-)-Äpfelsäure, D(+)-Äpfelsäure oder racemische Äpfelsäure als Ausgangsprodukt verwendet wird.

Bevorzugt wird optisch reine D-(+)- oder L-(-)-Äpfelsäure verwendet.

Die Erfindung betrifft auch die in dem Verfahren auftretenden Zwischenverbindungen der allgemeinen Formel V, VI und VI' (nachstehend zusammengefaßt als VI")



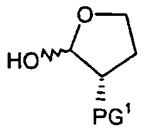
VI"

worin

R^1, PG^1 und R^5 die in der allgemeinen Formel C' angegebene Bedeutung haben und

PG^{2+H} für ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG^2 stehen.

Diese Verbindungen werden erfindungsgemäß dadurch hergestellt, daß an eine Verbindung der allgemeinen Formel IV



IV

worin

PG^1 die in der allgemeinen Formel C angegebene Bedeutung hat,

unter Öffnung des Lactolringes eine Organometallverbindung der allgemeinen Formel

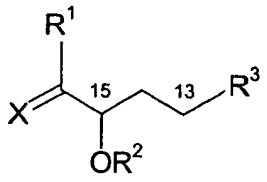
R^1Y

worin R^1 die in der allgemeinen Formel C' angegebene Bedeutung hat, und
Y für ein Alkalimetallatom oder MZ steht, wobei M ein zweiwertiges Metallatom und Z ein Halogenatom ist,

addiert wird.

Als Alkaliatom ist Lithium bevorzugt.
Im Falle von MZ ist für das zweiwertige Metallatom Magnesium und Zink bevorzugt; als Halogenatom kommt in erster Linie Chlor, Brom und Jod in Betracht.

Die vorliegende Erfindung betrifft außerdem die neuen C13-C16-Epothilon-Bausteine der allgemeinen Formel C



C,

worin

R^1 Wasserstoff, C_1-C_{20}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, die alle substituiert sein können,

R^2 Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^1,

R^3 eine Hydroxygruppe, Halogen, eine geschützte Hydroxygruppe OPG^2, ein Phosphoniumhalogenidrest $PPh_3^+Hal^-$ (Ph = Phenyl; Hal = F, Cl, Br, I), ein Phosphonatrest $P(O)(OQ)_2$ (Q = C_1-C_{10}-Alkyl oder Phenyl) oder ein Phosphinoxidrest $P(O)Ph_2$ (Ph = Phenyl),

X ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^4, eine C_2-C_{10}-Alkylen-α,ω-dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, H/OR^5 oder eine Gruppierung CR^6R^7,
wobei

R^4 für einen C_1-C_{20}-Alkylrest,

R^5 für Wasserstoff oder eine Schutzgruppe PG^3,

R^6, R^7 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, einen C_1-C_{20}-Alkyl-, Aryl-, C_7-C_{20}-Aralkylrest oder R^6 und R^7 zusammen mit dem Methylenkohlenstoffatom gemeinsam für einen 5- bis 7-gliedrigen carbocyclischen Ring

stehen,

bedeuten,

wobei nicht gleichzeitig

R^1 eine Methylgruppe, R^2 ein tert.-Butyldimethylsilyl- oder Benzylrest, R^3 ein O-tert.-Butyldimethylsilylrest und X ein (2-Methylthiazol-4-yl)methylen-rest oder

R^1 eine Methylgruppe, R^2 ein tert.-Butyldimethylsilylrest, R^3 ein Triphenylphosphoniumiodidrest und X ein (2-Methylthiazol-4-yl)methylen-rest sein können.

Durch den ersten Disclaimer werden diejenigen Verbindungen ausgenommen, die bereits von Schinzer et al. nach einem anderen, als dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellt wurden (Chem. Eur. J. 1996, 2, No. 11, 1477-1482 und Angew. Chem. 1997, 109, Nr. 5, 543-544).

Der zweite Disclaimer berücksichtigt das von K. C. Nicolaou et al. in Nature, Vol. 387, 1997, 268-272, erwähnte (5E,3S)-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid.

Für die nähere Erklärung der in den Verbindungen der allgemeinen Formel C vorkommenden Substituenten R^1, R^4, R^6, R^7, PG^1, PG^2 und PG^3 gelten die vorstehend für die Substituenten der allgemeinen Formel C' gemachten Ausführungen.

Erfindungsgemäß sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel C bevorzugt, worin

R^1 für ein Wasserstoffatom, einen gegebenenfalls substituierten C_1-C_4-Alkylrest, einen gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten, ausgewählt aus der Gruppe der Substituenten Halogen, freie Hydroxygruppe oder geschützte Hydroxygruppe OPG^4, C_1-C_4-Alkyl, Azido, Nitro, Nitril und Amino (NH_2), substituierten Phenylrest steht, und/oder

X für ein Sauerstoffatom steht, und/oder

der für R^6 und/oder R^7 stehende Arylrest für einen gegebenenfalls mit 1 bis 3 Resten, ausgewählt aus der Gruppe der Substituenten Halogen, freie Hydroxygruppe oder geschützte Hydroxygruppe OPG^5, CO_2H, CO_2-Alkyl, C_1-C_4-Alkyl, Azido, Nitro, Nitril, Amino (NH_2), substituierten Phenylrest oder für einen gegebenenfalls mit 1 bis 2 C_1-C_4-Alkylresten substituierten 5- oder 6-gliedrigen Heteroarylrest,
insbesondere für einen aus der Gruppe 2-, 3-Furanyl-, 2-, 3-, 4-Pyridinyl-, 2-, 4-, 5-Thiazolyl-, 2-, 4- und 5-Imidazolylrest, der gegebenenfalls durch 1 oder 2 C_1-C_4-Alkylreste substituiert ist, ausgewählten Substituenten steht und/oder

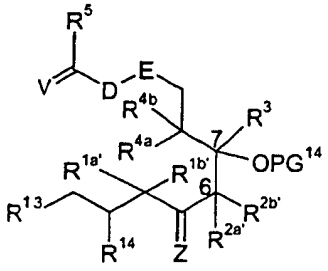
PG^1, PG^2 und PG^3 aus der Gruppe der Substituenten Methoxymethyl-, Methoxyethyl, Ethoxyethyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuranyl-, Trimethylsilyl-, Triethylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, tert.-Butyldiphenylsilyl-, Tribenzylsilyl-, Triisopropylsilyl-, Benzyl-, para-Nitrobenzyl-, para-Methoxybenzyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butyryl- und Benzoylrest ausgewählt sind,
insbesondere PG^1 ein tert.-Butyldiphenylsilyl-, tert.-Butyldimethylsilyl-, oder Triisopropylsilyl- und
insbesondere PG^2 ein tert.-Butyldimethylsilyl-, Acetyl, Benzoyl-, Benzyl-, Tetrahydropyranyl-Rest ist.

Als Schutzgruppen PG^4 und PG^5 kommen alle schon vorstehend für PG^1, PG^2 und PG^3 angegebenen Schutzgruppen in Frage.

Darstellung der Teilfragmente ABC und deren Zyklisierung zu I

Hierzu eignen sich die ebenfalls in DE 197 51 200.3 sowie der PCT/EP98/05064 beschriebenen Verfahren.

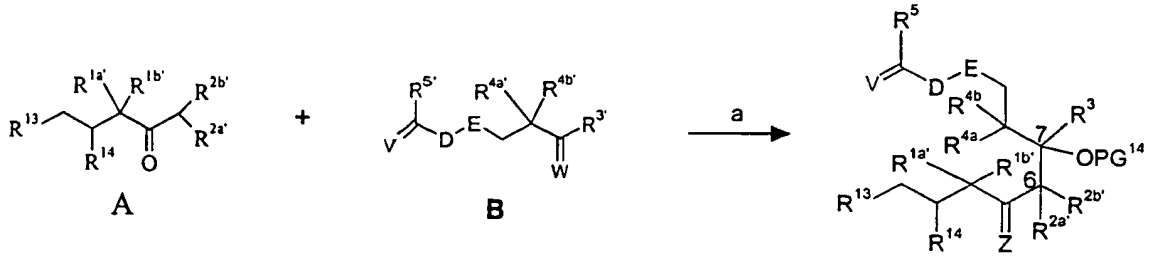
Teilfragmente der allgemeinen Formel AB



AB,

worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^{13}, R^{14}, D, E, V und Z die bereits genannten Bedeutungen haben und PG^{14} ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe PG darstellt, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten A und B nach dem in Schema 8 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 8

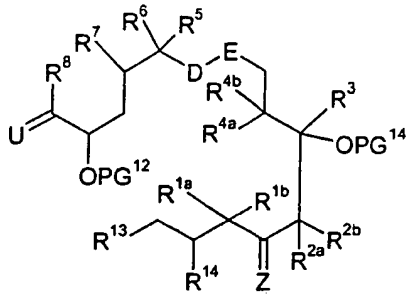


A + B → AB

Schritt a (A + B ### AB):

Die Verbindung B, worin W die Bedeutung eines Sauerstoffatomes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird mit dem Enolat einer Carbonylverbindung der allgemeinen Formel A alkyliert. Das Enolat wird durch Einwirkung starker Basen wie z.B. Lithiumdiisopropylamid, Lithiumhexamethyldisilazan bei niedrigen Temperaturen hergestellt.

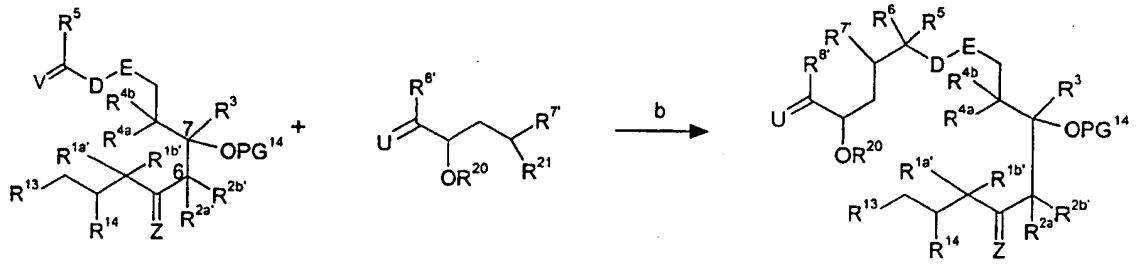
Teilfragmente der allgemeinen Formel ABC



ABC,

worin $R^{1a'}$, $R^{1b'}$, $R^{2a'}$, $R^{2b'}$, R^3, R^{4a}, R^{4b}, R^5, R^6, R^7, R^8, R^{13}, R^{14}, D, E, U und Z die bereits genannten Bedeutungen haben, werden aus den zuvor beschriebenen Fragmenten AB und C nach dem in Schema 9 gezeigten Verfahren erhalten.

Schema 9



AB **C** **ABC**

Schritt b (AB + C ### ABC):

Die Verbindung C, in der R^{21} die Bedeutung eines Wittigsalzes hat und eventuell vorhandene zusätzliche Carbonylgruppen geschützt sind, wird durch eine geeignete Base wie z.B. n-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid, Kalium-tert.butanolat, Natrium- oder Lithium-hexamethyldisilazid deprotoniert und mit einer Verbindung AB, worin V die Bedeutung eines Sauerstoffatomes hat, umgesetzt.

Schritt c (ABC ### I):

Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Carbonsäure CO_2H und R^{20} ein Wasserstoffatom darstellt, setzt man nach den, dem Fachmann bekannten Methoden für die Bildung großer Macrolide zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung eines Sauerstoffatomes besitzt, um. Bevorzugt wird die in "Reagents for Organic Synthesis, Vol. 16, p 353" beschriebene Methode unter Verwendung von 2,4,6-Trichlorbenzoesäurechlorid und geeigneten Basen wie z.B. Triethylamin, 4-Dimethylaminopyridin, Natriumhydrid.

Schritt d (ABC ### I):

Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Gruppe CH_2OH und R^{20} ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich vorzugsweise unter Verwendung von Triphenylphosphin und Azodiestern wie beispielsweise Azodicarbonsäurediethylester zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, umsetzen.

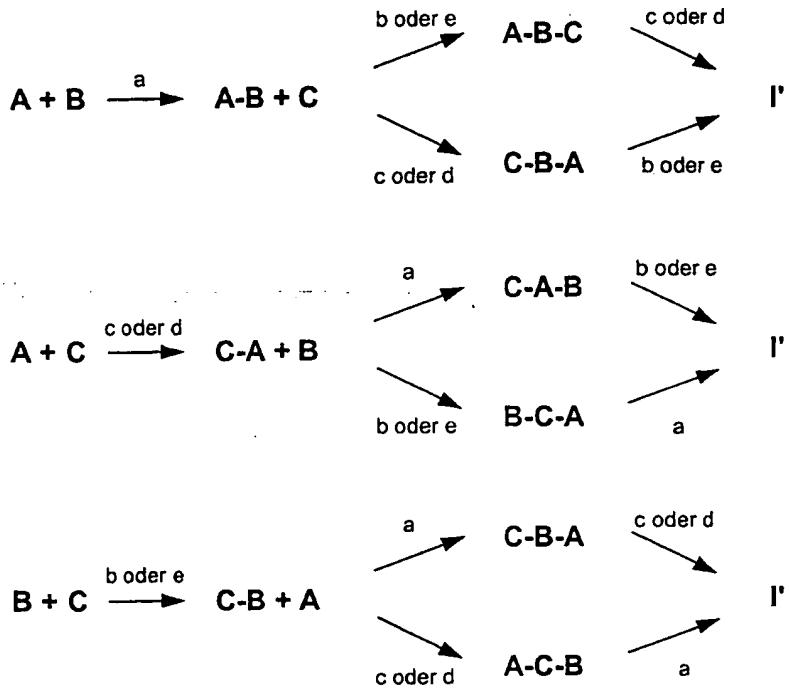
Die Verbindungen ABC, in denen R^{13} eine Gruppe CH_2OSO_2Alkyl oder CH_2OSO_2Aryl oder CH_2OSO_2Aralkyl und R^{20} ein Wasserstoffatom darstellt, lassen sich nach Deprotonierung mit geeigneten Basen wie beispielsweise Natriumhydrid, n-Buthyllithium, 4-Dimethylaminopyridin, Hünig-Base, Alkylihexamethyldisilazanen zu Verbindungen der Formel I, in denen Y die Bedeutung zweier Wasserstoffatome hat, zyklisieren.

Die flexible Funktionalisierung der beschriebenen Bausteine A, B und C gewährleistet auch eine von dem oben beschriebenen Verfahren abweichende Verknüpfungsreihenfolge, die zu den Bausteinen ABC führt. Diese Verfahren sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Verknüpfungs-möglichkeiten	Verknüpfungs-methoden a bis e	Voraussetzungen
A + B ### A-B	a: Aldol (siehe Schema 8)	Z = W = Sauerstoff
B + C ### B-C	b: Wittig (analog Schema 9)	U = Sauerstoff und R^{21} = Wittigsalz oder Phosphinoxid oder Phosphonat
	e: McMurry	U = V = Sauerstoff
A + C ### A-C	c: Veresterung (z. B. 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid / 4-Dimethylaminopyridin)	R^{13} = CO_2R^{13b} oder COHal und R^{20} = Wasserstoff
	d: Veretherung (z.B. Mitsunobu)	R^{13} = CH_2OH und R^{20} = Wasserstoff oder SO_2-Alkyl oder SO_2-Aryl oder SO_2-Aralkyl

Nach diesen Verfahren lassen sich die Bausteine A, B und C, wie in Schema 10 angegeben, verknüpfen:

Schema 10



Freie Hydroxylgruppen in **I, A, B, C, AB, ABC** können durch Veretherung oder Veresterung, freie Carbonylgruppen durch Ketalisierung, Enoletherbildung oder Reduktion weiter funktionell abgewandelt sein.

Die Erfindung betrifft alle Stereoisomeren dieser Verbindungen und auch deren Gemische.

Biologische Wirkungen und Anwendungsbereiche der neuen Derivate:

Die neuen Verbindungen der Formel I sind wertvolle Pharmaka. Sie interagieren mit Tubulin, indem sie gebildete Mikrotubuli stabilisieren und sind somit in der Lage, die Zellteilung phasenspezifisch zu beeinflussen. Dies betrifft vor allem schnell wachsende, neoplastische Zellen, deren Wachstum durch interzelluläre Regelmechnismen weitgehend unbeeinflußt ist. Wirkstoffe dieser Art sind prinzipiell geeignet zur Behandlung maligner Tumoren. Als Anwendungsbereich seien beispielweise genannt die Therapie von Ovarial-, Magen-, Colon-, Adeno-, Brust-, Lungen-, Kopf- und Nacken-Karzinomen, dem malignen Melanom, der akuten lymphozytären und myelocytären Leukämie. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich aufgrund ihrer Eigenschaften prinzipiell zur Anti-Angiogenese-Therapie sowie zur Behandlung chronischer entzündlicher Erkrankungen wie beispielsweise der Psoriasis oder der Arthritis. Zur Vermeidung unkontrollierter Zellwucherungen an sowie der besseren Verträglichkeit von medizinischen Implantaten lassen sie sich prinzipiell in die hierfür verwendeten polymeren Materialien auf- bzw. einbringen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine oder zur Erzielung additiver oder synergistischer Wirkungen in Kombination mit weiteren in der Tumortherapie anwendbaren Prinzipien und Substanzklassen verwendet werden.

Als Beispiele seien genannt die Kombination mit

- Platinkomplexen wie z.B. Cisplatin, Carboplatin,
- interkalierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Anthracycline wie z.B. Doxorubicin oder aus der Klasse der Antrapyrazole wie z.B. CI-941,
- mit Tubulin interagierenden Substanzen z.B. aus der Klasse der Vinka-Alkaloide wie z.B. Vincristin, Vinblastin oder aus der Klasse der Taxane wie z.B. Taxol, Taxotere oder aus der Klasse der Makrolide wie z.B. Rhizoxin oder andere Verbindungen wie z.B. Colchicin, Combretastatin A-4,
- DNA Topoisomeraseinhibitoren wie z.B. Camptothecin, Etoposid, Topotecan, Teniposid,
- Folat- oder Pyrimidin-Antimetaboliten wie z.B. Lometrexol, Gemcitubin,
- DNA alkylierenden Verbindungen wie z.B. Adozelesin, Dystamycin A,
- Inhibitoren von Wachstumsfaktoren (z.B. von PDGF, EGF, TGFb, EGF) wie z.B. Somatostatin, Suramin, Bombesin-Antagonisten,

- Inhibitoren der Protein Tyrosin Kinase oder der Protein Kinasen A oder C wie z.B. Erbstatin, Genistein, Staurosporin, Ilmofosin, 8-Cl-cAMP,
- Antihormonen aus der Klasse der Antigestagene wie z.B. Mifepriston, Onapriston oder aus der Klasse der Antiöstrogene wie z.B. Tamoxifen oder aus der Klasse der Antiandrogene wie z.B. Cyproteronacetat,
- Metastasen inhibierenden Verbindungen z.B. aus der Klasse der Eicosanoide wie z.B. PGI_2, PGE_1, 6-Oxo-PGE_1 sowie deren stabiler Derivate (z.B. Iloprost, Cicaprost, Misoprostol),
- Inhibitoren onkogener RAS-Proteine, welche die mitotische Signaltransduktion beeinflussen wie beispielsweise Inhibitoren der Farnesyl-Protein-Transferase,
- natürlichen oder künstlich erzeugten Antikörpern, die gegen Faktoren bzw. deren Rezeptoren, die das Tumorwachstum fördern, gerichtet sind wie beispielsweise der erbB2-Antikörper.

Die Erfindung betrifft auch Arzneimittel auf Basis der pharmazeutisch verträglichen, d.h. in den verwendeten Dosen nicht toxischen Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls zusammen mit den üblichen Hilfs- und Trägerstoffen.
Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, percutane, parenterale oder lokale Applikation verarbeitet werden. Sie können in Form von Tabletten, Dragees, Gelkapseln, Granulaten, Suppositorien, Implantaten, injizierbaren sterilen wäßrigen oder öligen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, Salben, Cremes und Gelen verabreicht werden.
Der oder die Wirkstoffe können dabei mit den in der Galenik üblichen Hilfsstoffen wie z.B. Gummiarabikum, Talk, Stärke, Mannit, Methylcellulose, Laktose, Tensiden wie Tweens oder Myrj, Magnesiumstearat, wäßrigen oder nicht wäßrigen Trägern, Paraffinderivaten, Netz-, Dispergier-, Emulgier-, Konservierungsmitteln und Aromastoffen zur Geschmackskorrektur (z.B. etherischen Ölen) gemischt werden.
Die Erfindung betrifft somit auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff zumindest eine erfindungsgemäße Verbindung enthalten. Eine Dosiseinheit enthält etwa 0,1-100 mg Wirkstoff(e). Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 0,1-1000 mg pro Tag.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne sie darauf einschränken zu wollen.

Bei der Numerierung der Beispiele für die jeweiligen Ausgangsverbindungen und bei der Numerierung der Beispiele für die erfindungsgemäßen Verbindungen wird jeweils mit einem Beispiel 1 begonnen:

Herstellung der Bausteine der allgemeinen Formel A aus Pantolacton bzw. aus Malonsäuredialkylestern (DE 197 51 200.3 bzw. PCT/EP98/05064)

Beispiel 1

(3S)-1-Oxa-2-oxo-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan

Die Lösung von 74,1 g (569 mmol) D-(-)-Pantolacton in 1l wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 102 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran, 2 g p-Toluolsulfonsäure-Pyridiniumsalz und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 kg feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 119,6 g (558 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,13 (3H), 1,22 (3H), 1,46-1,91 (6H), 3,50-3,61 (1H), 3,86 (1H), 3,92 (1H), 4,01 (1H), 4,16 (1H), 5,16 (1H) ppm.

Beispiel 2 (2RS,3S)-1-Oxa-2-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2(RS)-yloxy)-4,4-dimethyl-cyclopentan

Die Lösung von 117,5 g (548 mmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 2,4 l wasserfreiem Toluol kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt innerhalb 1 Stunde mit 540 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührt noch 3 Stunden bei -70°C. Man läßt auf -20°C erwärmen, versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, Wasser und trennt die ausgefallenen Aluminiumsalze durch Filtration über Celite ab. Das Filtrat wird mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Isoliert werden nach Filtration und Lösungsmittelabzug 111,4 g (515 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

IR ($CHCl_3$): 3480, 3013, 2950, 2874, 1262, 1133, 1074, 1026 und 808 cm^{-1}.

Beispiel 3

(3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(R)-yloxy)-pent-4-en-1-ol und (3S)-2,2-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2(S)-yloxy)-pent-4-en-1-ol

Die Aufschlämmung von 295 g Methyl-triphenylphosphoniumbromid in 2,5 l wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei -60°C mit 313 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen, eine Stunde nachrühren und kühlt auf 0°C. Man versetzt mit der Lösung von 66,2 g (306 mmol) der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung in 250 ml Tetrahydrofuran, läßt auf 23°C erwärmen und 18 Stunden rühren. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an ca. 5 l feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 36,5 g (170 mmol, 56%) des unpolaren, 14,4 g (67,3 mmol, 22%) des polaren THP-Isomeren der Titelverbindung, sowie 7,2 g (33,3 mmol; 11%) des Ausgangsmaterials jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), unpolares Isomer: δ = 0,78 (3H), 0,92 (3H), 1,41-1,58 (4H), 1,63-1,87 (2H), 3,18 (1H), 3,41 (1H), 3,48 (1H), 3,68 (1H), 3,94 (1H), 4,00 (1H), 4,43 (1H), 5,19 (1H), 5,27 (1H), 5,75 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), polares Isomer: δ = 0,83 (3H), 0,93 (3H), 1,42-1,87 (6H), 2,76 (1H), 3,30 (1H), 3,45 (1H), 3,58 (1H), 3,83 (1H), 3,89 (1H), 4,65 (1H), 5,12-5,27 (2H), 5,92 (1H) ppm.

Beispiel 4

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-4-en

Die Lösung von 59,3 g (277 mmol) des nach Beispiel 3 dargestellten THP-Isomeren-Gemisches in 1000 ml wasserfreiem Dimethylformamid versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 28 g Imidazol, 85 ml tert.-Butyldiphenylchlorsilan und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 106,7 g (236 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,89 (3H), 0,99 (3H), 1,08 (9H), 1,34-1,82 (6H), 3,40 (1H), 3,51 (2H), 3,76 (1H), 4,02 (1H), 4,67 (1H), 5,18 (1H), 5,23 (1H), 5,68 (1H), 7,30-7,48 (6H), 7,60-7,73 (4H) ppm.

Beispiel 5

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pentan-5-ol

Die Lösung von 3,09 g (6,83 mmol) der nach Beispiel 4 dargestellten Verbindung in 82 ml Tetrahydrofuran versetzt man man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 23°C mit 13,1 ml einer 1 molaren Lösung von Boran in Tetrahydrofuran und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man unter Eiskühlung mit 16,4 ml einer 5%-igen Natronlauge sowie 8,2 ml einer 30%-igen Wasserstoffperoxidlösung und rührt weitere 30 Minuten. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Magnesiumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,78 g (3,78 mmol, 55%) der Titelverbindung als chromatographisch trennbares Gemisch der beiden THP-Epimeren sowie 0,44g (1,14 mmol, 17%) der Titelverbindung aus Beispiel 6 jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), unpolares THP-Isomer: δ = 0,80 (3H), 0,88 (3H), 1,10 (9H), 1,18-1,80 (9H), 3,27 (1H), 3,39 (1H), 3,48 (1H), 3,64 (1H), 3,83 (1H), 3,90-4,08 (2H), 4,49 (1H), 7,31-7,50 (6H), 7,58-7,73 (4H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$), polares THP-Isomer: δ = 0,89 (3H), 0,98 (3H), 1,08 (9H), 1,36-1,60 (4H), 1,62-1,79 (3H), 1,88 (1H), 2,03 (1H), 3,37 (1H), 3,50 (1H), 3,57 (1H), 3,62-3,83 (4H), 4,70 (1H), 7,30-7,48 (6H), 7,61-7,73 (4H) ppm.

Beispiel 6

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-pentan-3,5-diol

Die Lösung von 570 mg (1,55 mmol) der nach Beispiel 12 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 5 um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 410 mg (1,06 mmol, 68%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,82 (3H), 0,93 (3H), 1,08 (9H), 1,56-1,79 (2H), 3,11 (1H), 3,50 (2H), 3,78-3,92 (3H), 4,02 (1H), 7,34-7,51 (6H), 7,61-7,71 (4H) ppm.

Beispiel 7, Variante I

4(S)-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 100 mg (0,212 mmol) der nach Beispiel 5 dargestellten Verbindungen in 2,6 ml wasserfreiem Aceton versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 78,9 mg Kupfer(II)sulfat, einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Diethylether, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 24 mg (56 µmol, 27%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,83 (3H), 0,89 (3H), 1,07 (9H), 1,30 (1H), 1,36 (3H), 1,44 (3H), 1,71 (1H), 3,24 (1H), 3,62 (1H), 3,86 (1H), 3,91-4,03 (2H), 7,31-7,48 (6H), 7,61-7,74 (4H) ppm.

Variante II

320 mg (0,88 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung setzt man in Analogie zu Beispiel 7;Variante I um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 234 mg (0,548 mmol, 62%) der Titelverbindung.

Variante III

Die Lösung von 5,60 g (14,5 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 250 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 10 ml 2,2-Dimethoxypropan, 145 mg Campher-10-sulfonsäure und rührt 6 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Triethylamin, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 5,52 g (12,9 mmol, 89%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 8

(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 5,6 g (13,1 mmol) der nach Beispiel 7 dargestellten Verbindung in 75 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 39 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und erwärmt 16 Stunden auf 50°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 2,43 g (12,9 mmol, 99%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,87 (3H), 0,90 (3H), 1,35 (1H), 1,37 (3H), 1,43 (3H), 1,77 (1H), 2,93 (1H), 3,36 (1H), 3,53 (1H), 3,79 (1H), 3,87 (1H), 3,96 (1H) ppm.

Beispiel 9

(4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 0,13 ml Oxalylchlorid in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -70°C, versetzt mit 0,21 ml Dimethylsulfoxid, der Lösung von 200 mg (1,06 mmol) der nach Beispiel 8 dargestellten Verbindung in 5,7 ml wasserfreiem Dichlormethan und rührt 0,5 Stunden. Anschließend versetzt man mit 0,65 ml Triethylamin, läßt 1 Stunde bei -30°C reagieren und versetzt mit n-Hexan und gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

Beispiel 10

(4S)-4-(2-Methyl-3(RS)-hydroxy-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 900 mg (4,83 mmol) der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung in 14 ml wasserfreiem Diethylether versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon bei 0°C mit 2,42 ml einer 2,4 molaren Lösung von Ethylmagnesiumbromid in Diethylether, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden rühren. Man versetzt mit gesättigter Ammoniumchloridlösung, trennt die organische Phase ab und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an

feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 321 mg (1,48 mmol, 31%) des unpolaren 3R- oder 3S- Epimeren der Titelverbindung, 542 mg (2,51 mmol, 52%) des polaren 3S- oder 3R- Epimeren der Titelverbindung sowie 77 mg der in Beispiel 8 beschriebenen Titelverbindung jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) unpolares Isomer: δ = 0,86 (3H), 0,89 (3H), 1,03 (3H), 1,25-1,37 (2H), 1,37 (3H), 1,46 (3H), 1,49 (1H), 1,84 (1H), 3,35 (1H), 3,55 (1H), 3,81-4,02 (3H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) polares Isomer: δ = 0,72 (3H), 0,91 (3H), 0,99 (3H), 1,25-1,44 (2H), 1,38 (3H), 1,43-1,60 (1H), 1,49 (3H), 1,76 (1H), 3,39 (1H), 3,63 (1H), 3,79-4,03 (3H) ppm.

Beispiel 11

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Die Lösung von 850 mg (3,93 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 10 dargestellten Verbindungen in 63 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man mit Molekularsieb (4A, ca. 80 Kugeln), 690 mg N-Methylmorpholino-N-oxid, 70 mg Tetrapropylammoniumperruthenat und rührt 16 Stunden bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man engt ein und reinigt das erhaltene Rohprodukt durch Chromatographie an ca. 200 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 728 mg (3,39 mmol, 86%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,11 (3H), 1,31 (1H), 1,32 (3H), 1,41 (3H), 1,62 (1H), 2,52 (2H), 3,86 (1H), 3,97 (1H), 4,05 (1H) ppm.

Beispiel 12

(3S)-1-(tert.-Butyldiphenylsilyloxy)-2,2-dimethyl-3-hydroxy-pent-4-en

Die Lösung von 106,7 g (236 mmol) der nach Beispiel 4 dargestellten Verbindung in 1,5 l wasserfreiem Ethanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 5,9 g Pyridinium-p-Toluolsulfonat und erhitzt 6 Stunden auf 50°C. Nach Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 82,6 g (224 mmol, 95%) der Titelverbindung als farbloses Öl, in dem noch zusätzlich ca. 5g Ethoxy-tetrahydropyran enthalten sind.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) einer analytischen Probe: δ = 0,89 (6H), 1,08 (9H), 3,45 (1H), 3,49 (1H), 3,58 (1H), 4,09 (1H), 5,21 (1H), 5,33 (1H), 5,93 (1H), 7,34-7,51 (6H), 7,63-7,73 (4H) ppm.

Beispiel 13

(4S)-4-((2RS)-3-Methyl-2-hydroxy-prop-3-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 10 werden 450 mg (2,42 mmol) der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Methylmagnesiumbromid umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man 431 mg (2,13 mmol, 88%) eines chromatographisch trennbaren Gemisches der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

Beispiel 14

(4S)-4-(3-M thyl-2-oxo-prop-3-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 11 werden 420 mg (2,08 mmol) der nach Beispiel 13 dargestellten Verbindungen umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man 388 mg (1,94 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,08 (3H), 1,12 (3H), 1,33 (3H), 1,35 (1H), 1,42 (3H), 1,63 (1H), 2,17 (3H), 3,87 (1H), 3,98 (1H), 4,04 (1H) ppm.

Beispiel 15 (4S)-4-((3RS)-2-Methyl-3-hydroxy-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 10 werden 450 mg (2,42 mmol) der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung unter Verwendung von n-Propylmagnesiumbromid umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man insgesamt 244 mg (1,06 mmol, 44%) eines trennbaren Gemisches der epimeren Titelverbindungen sowie 191 mg der in Beispiel 8 beschriebenen Titelverbindung jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) unpolares Isomer: δ = 0,87 (3H), 0,89 (3H), 0,94 (3H), 1,25-1,52 (4H), 1,38 (3H), 1,45 (3H), 1,66 (1H), 1,85 (1H), 3,46 (1H), 3,80-4,02 (4H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) polares Isomer: δ = 0,73 (3H), 0,92 (3H), 0,95 (3H), 1,19-1,84 (6H), 1,37 (3H), 1,49 (3H), 3,49 (1H), 3,60 (1H), 3,80-4,03 (3H) ppm.

Beispiel 16

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 11 werden 230 mg (1,00 mmol) der nach Beispiel 15 dargestellten Verbindungen umgesetzt. Nach Aufarbeitung und Reinigung isoliert man 185 mg (0,81 mmol, 81%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,88 (3H), 1,04 (3H), 1,12 (3H), 1,22-1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,40 (3H), 1,48-1,71 (3H), 2,46 (2H), 3,83 (1H), 3,96 (1H), 4,04 (1H) ppm.

Beispiel 17

(4R)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Ausgehend von L-(+)-Pantolacton wird in Analogie zu den in den Beispielen 1 bis 9 und 12 beschriebenen Verfahren über die jeweils enantiomeren Zwischenstufen die Titelverbindung hergestellt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,12 (3H), 1,24-1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,40 (3H), 1,61 (1H), 2,50 (2H), 3,84 (1H), 3,95 (1H), 4,03 (1H) ppm.

Beispiel 18

(4R)-4-(3-Methyl-2-oxo-prop-3-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Ausgehend von L-(+)-Pantolacton wird in Analogie zu den in den Beispielen 1 bis 9 und 12 bis 14 beschriebenen Verfahren über die jeweils enantiomeren Zwischenstufen die Titelverbindung hergestellt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,07 (3H), 1,12 (3H), 1,30-1,39 (1H), 1,33 (3H), 1,43 (3H), 1,62 (1H), 2,17 (3H), 3,86 (1H), 3,96 (1H), 4,03 (1H) ppm.

Beispiel 19

(4R)-4-(2-Methyl-3-oxo-hex-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan

Ausgehend von L-(+)-Pantolacton wird in Analogie zu den in den Beispielen 1 bis 9, 12, 15 und 16 beschriebenen Verfahren über die jeweils enantiomeren Zwischenstufen die Titelverbindung hergestellt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,88 (3H), 1,04 (3H), 1,12 (3H), 1,22-1,37 (1H), 1,31 (3H), 1,41 (3H), 1,48-1,72 (3H), 2,47 (2H), 3,84 (1H), 3,96 (1H), 4,05 (1H) ppm.

Beispiel 20

(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-[2-methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-[1,3]dioxan

Die Lösung von 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Benzol versetzt man mit 850 mg 2-Cyanobenzaldehyd, einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und refluxiert 16 Stunden am Wasserabscheider unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon. Man versetzt mit 0,5 ml Triethylamin, verdünnt mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug chromatographiert man den Rückstand an feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,22 g (2,44 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,99 (6H), 1,05 (9H), 1,47 (1H), 1,98 (1H), 3,34 (1H), 3,63 (1H), 3,96-4,09 (2H), 4,31 (1H), 5,75 (1H), 7,17 (2H), 7,24-7,51 (5H), 7,51-7,74 (7H) ppm.

Beispiel 21

(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-(2-methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 1,22 g (2,44 mmol) der nach Beispiel 20 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 593 mg (2,27 mmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,89 (3H), 0,97 (3H), 1,51 (1H), 2,01 (1H), 2,42 (1H), 3,31 (1H), 3,72 (1H), 3,97 (1H), 4,02 (1H), 4,39 (1H), 5,78 (1H), 7,46 (1H), 7,63 (1H), 7,69 (1H), 7,75 (1H) ppm.

Beispiel 22

(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-(2-methyl-1-oxo-prop-2-yl)-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 570 mg (2,18 mmol) der nach Beispiel 21 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 780 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 23 (2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-((3RS)-2-methyl-3-hydroxy-pent-2-yl)-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 780 mg (max. 2,18 mmol) des nach Beispiel 22 dargestellten Rohproduktes um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 468 mg (1,62 mmol, 74%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,81-1,09 (9H), 1,22-1,43 (1H), 1,43-1,70 (2H), 2,04 (1H), 2,35 (0,55H), 2,89 (0,45H), 3,41-3,59 (1H), 3,89-4,13 (2H), 4,36 (1H), 5,78 (0,45H), 5,81 (0,55H), 7,45 (1H), 7,54-7,78 (3H) ppm.

Beispiel 24

(2S,4S)-2-(2-Cyanophenyl)-4-(2-methyl-3-oxo-pent-2-yl)-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 463 mg (1,60 mmol) der nach Beispiel 23 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 420 mg (1,46 mmol, 91%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,00 (3H), 1,19 (3H), 1,24 (3H), 1,49 (1H), 1,92 (1H), 2,56 (2H), 4,03 (1H), 4,16 (1H), 4,32 (1H), 5,78 (1H), 7,44 (1H), 7,60 (1H), 7,64-7,72 (2H) ppm.

Beispiel 25

(4S,2S)-4-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2-phenyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 20 setzt man 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Toluol unter Verwendung von Benzaldehyd um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,2 g (2,53 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,93 (3H), 1,00 (3H), 1,07 (9H), 1,43 (1H), 1,92 (1H), 3,30 (1H), 3,72 (1H), 3,95 (1H), 4,00 (1H), 4,30 (1H), 5,53 (1H), 7,18 (2H), 7,29-7,49 (9H), 7,61 (2H), 7,67 (2H) ppm.

Beispiel 26

(4S,2S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 1,20 g (2,53 mmol) der nach Beispiel 25 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 518 mg (2,19 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,98 (6H), 1,49 (1H), 2,00 (1H), 2,49 (1H), 3,46 (1H), 3,62 (1H), 3,81 (1H), 3,98 (1H), 4,33 (1H), 5,51 (1H), 7,30-7,41 (3H), 7,41-7,51 (2H) ppm.

Beispiel 27

(2S,4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 500 mg (2,12 mmol) der nach Beispiel 26 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 715 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 28

(2S,4S)-4-((3RS)-2-Methyl-3-hydroxy-pent-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 715 mg (max. 2,12 mmol) des nach Beispiel 27 dargestellten Rohproduktes um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 440 mg (1,66 mmol, 79%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,80-1,10 (9H), 1,23-1,42 (1H), 1,42-1,70 (2H), 1,90-2,16 (1H), 2,92 (0,6 H), 3,07 (0,4H), 3,40-3,53 (1H), 3,86 (1H), 3,98 (1H), 4,32 (1H), 5,49 (0,4H), 5,55 (0,6H), 7,28-7,40 (3H), 7,40-7,51 (2H) ppm.

Beispiel 29

(2S,4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2-phenyl-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 435 mg (1,65 mmol) der nach Beispiel 28 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 410 mg (1,56 mmol, 95%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (3H), 1,17 (3H), 1,23 (3H), 1,44 (1H), 1,84 (1H), 2,58 (2H), 3,97 (1H), 4,06 (1H), 4,30 (1H), 5,50 (1H), 7,28-7,49 (5H) ppm.

Beispiel 30

(4S)-4-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-pentamethylen-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 20 setzt man 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Toluol unter Verwendung von Cyclohexanon um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,09 g (2,34 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,84 (3H), 0,89 (3H), 0,97-1,10 (10H), 1,20-1,64 (9H), 1,71 (1H), 2,13 (1H), 3,33 (1H), 3,56 (1H), 3,81 (1H), 3,89 (1H), 3,99 (1H), 7,32-7,49 (6H), 7,60-7,74 (4H) ppm.

Beispiel 31

(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-pentamethylen-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 1,09 g (2,34 mmol) der nach Beispiel 30 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 470 mg (2,06 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,88 (3H), 0,94 (3H), 1,24-1,71 (10H), 1,81 (1H), 2,18 (1H), 3,09 (1H), 3,39 (1H), 3,60 (1H), 3,80 (1H), 3,87 (1H), 4,02 (1H) ppm.

Beispiel 32

(4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-pentamethylen-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 450 mg (1,97 mmol) der nach Beispiel 31 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 678 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 33

(4S)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-pent-2-yl)-2,2-pentamethylen-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 678 mg (max 1,97 mmol) des nach Beispiel 32 dargestellten Rohproduktes um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 391 mg (1,54 mmol, 77%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,70-1,08 (9H), 1,23-1,98 (13H), 2,01-2,13 (1H), 3,37-3,50 (1H), 3,61 (0,5H), 3,80-4,06 (3,5H) ppm.

Beispiel 34

(4S)-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-pentamethylen-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 386 mg (1,51 mmol) der nach Beispiel 33 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 376 mg (1,48 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,01 (3H), 1,09 (3H), 1,17 (3H), 1,22-1,38 (3H), 1,40-1,72 (8H), 2,15 (1H), 2,57 (2H), 3,81 (1H), 3,92-4,07 (2H) ppm.

Beispiel 35

(4S)-4-[2-Methyl-1-(tert.-butyldiphenylsilyloxy)-prop-2-yl]-2,2-tetramethylen-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 20 setzt man 1,00 g (2,59 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 50 ml Toluol unter Verwendung von Cyclopentanon um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 997 mg (2,20 mmol, 85%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,84 (3H), 0,88 (3H), 0,99-1,10 (10H), 1,30 (1H), 1,50-1,99 (8H), 3,23 (1H), 3,60 (1H), 3,80-3,98 (3H), 7,31-7,49 (6H), 7,61-7,73 (4H) ppm.

Beispiel 36

(4S)-4-(2-Methyl-1-hydroxy-prop-2-yl)-2,2-tetramethylen-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 997 mg (2,20 mmol) der nach Beispiel 35 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 415 mg (1,94 mmol, 88%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,90 (6H), 1,36 (1H), 1,53-2,02 (9H), 2,93 (1H), 3,39 (1H), 3,55 (1H), 3,70 (1H), 3,87 (1H), 3,96 (1H) ppm.

Beispiel 37

(4S)-4-(2-Methyl-1-oxo-prop-2-yl)-2,2-tetramethylen-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 400 mg (1,87 mmol) der nach Beispiel 36 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 611 mg der Titelverbindung als gelbes Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 38

(4S)-4-(2-Methyl-3-hydroxy-pent-2-yl)-2,2-tetramethylen-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 611 mg (max. 1,87 mmol) der nach Beispiel 37 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 353 mg (1,46 mmol, 78%) der epimeren Titelverbindungen als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,71-1,09 (9H), 1,20-1,44 (2H), 1,44-1,78 (5H), 1,78-2,02 (5H), 3,32-3,44 (1H), 3,51-3,60 (1H), 3,76 (1H), 3,80-4,02 (2H) ppm.

Beispiel 39

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-pent-2-yl)-2,2-tetramethylen-[1,3]dioxan

In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 348 mg (1,44 mmol) der nach Beispiel 38 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 332 mg (1,38 mmol, 96%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,00 (3H), 1,07 (3H), 1,17 (3H), 1,31 (1H), 1,50-2,00 (9H), 2,52 (2H), 3,84 (1H), 3,88-3,99 (2H) ppm.

Beispiel 40

1,1-Cyclobutandimethanol

Zu einer Lösung von 20 g (99,9 mmol) 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediethylester in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0°C 170 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid getropft. Man läßt eine Stunde bei 0°C nachrühren und addiert dann 30 ml Wasser. Es wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt (9,9 g, 85,2 mmol, 85%) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

Beispiel 41

1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutanmethanol

Zu einer Suspension von 3,4 g Natriumhydrid (60%ig in Öl) in 35 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 9,9 g (85 mmol) der nach Beispiel 40 dargestellten Verbindung in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Man läßt 30 Minuten nachrühren und addiert dann eine Lösung von 12,8 g *tert.*Butyldimethylsilylchlorid in 50 ml Tetrahydrofuran. Man läßt eine Stunde bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung. Es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 13,5 g (58,6 mmol, 69%) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,04 (6H), 0,90 (9H), 1,70-2,00 (6H), 3,70 (4H) ppm.

Beispiel 42

1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutancarbaldehyd

8 ml Oxalylchlorid werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Man kühlt auf -78°C und addiert 13 ml Dimethylsulfoxid. Man läßt 3 Minuten nachrühren und addiert dann eine Lösung von 13,5 g (58,6 mmol) der nach Beispiel 41 dargestellten Verbindung in 80 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 58 ml Triethylamin hinzugetropft. Anschließend läßt man auf 0°C erwärmen. Dann wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach

Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 7,7 g (33,7 mmol, 58%) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 9,70 s (1H), 3,83 s (2H), 2,20-2,30 m (2H), 1,85-2,00 m (4H), 0,90 s (9H), 0,03 s (6H) ppm.

Beispiel 43

[1*R*-[1α(*R),2β]]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-hydroxypropanoat (A) und [1*R*-[1α(*S**),2β]]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-hydroxypropanoat (B)**

Aus 7,2 ml Diisopropylamin und Butyllithium (32 ml einer 1,6 molaren Lösung in Hexan) wird in absolutem Tetrahydrofuran Lithiumdiisopropylamid hergestellt. Dann addiert man bei -78°C eine Lösung von 11,2 g (1*R-trans*)-2-Phenylcyclohexyl acetat in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran und läßt 30 Minuten bei dieser Temperatur nachrühren. Anschließend wird eine Lösung von 7,7 g (33,7 mmol) der nach Beispiel 42 dargestellten Verbindung in 50 ml Tetrahydrofuran addiert. Man läßt 1,5 Stunden bei

-78°C nachrühren und gießt danach das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 6,34 g (14,2 mmol, 42%) der Titelverbindung A und 4,22 g (9,4 mmol, 28%) der Titelverbindung B.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ = 0,04 (6H), 0,98 (9H), 2,69 (1H), 3,08 (1H), 3,60 (1H), 3,67 (1H), 3,78-3,84 (1H), 4,97 (1H), 7,15-7,30 (5H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B: δ = 0,03 (6H) 0,90 (9H), 2,68 (1H), 2,80 (1H), 3,56 (2H), 3,68-3,72 (1H), 4,99 (1H), 7,18-7,30 m (5H) ppm.

Beispiel 44

(*S*)-1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-propandiol

Zu einer Lösung von 1 g (2,24 mmol) der nach Beispiel 43 dargestellten Verbindung A in 10 ml absolutem Toluol werden bei 0°C 4 ml einer 1,2 molaren Lösung von

Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol getropft. Man läßt 1,5 Stunden bei 0°C nachrühren und addiert dann 5 ml Wasser. Es wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Man erhält nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat 370 mg (1,35 mmol, 60%) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,05 (6H), 0,90 (9H), 1,55- 1,60 (2H), 1,80 (2H), 1,90 (3H), 2,10 (1H), 3,75 (1H), 3,85-3,95 (4H) ppm.

Beispiel 45

(*S*)-2,2-Dimethyl-4-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-dioxan

370 mg (1,35 mmol) der nach Beispiel 44 dargestellten Verbindung werden in 10 ml Aceton gelöst. Man addiert eine Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure und läßt 2 Stunden bei 25°C nachrühren. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 338 mg (1,07 mmol, 79%) der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,03 (6H), 0,88 (9H), 1,38 (3H), 1,42 (3H), 1,50-1,80 (4H), 2,00 (1H), 3,52 (1H), 3,62 (1H), 3,85-4,00 (3H) ppm.

Beispiel 46

(R)-1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-propandiol

In Analogie zu Beispiel 44 setzt man 700 mg (1,57 mmol) der nach Beispiel 43 hergestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 250 mg (0,91 mmol, 58%) der Titelverbindung.

Das 1H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 44 beschriebenen.

Beispiel 47

(*R*)-2,2-Dimethyl-4-[1-[[[dim thyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-dioxan

In Analogie zu Beispiel 45 setzt man 250 mg (0,91 mmol) der nach Beispiel 46 hergestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 228 mg (0,72 mmol, 60%) der Titelverbindung.

Das 1H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 45 beschriebenen.

Beispiel 48

1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-propandiol

In Analogie zu Beispiel 44 setzt man 500 mg (1,12 mmol) eines Gemisches der nach Beispiel 43 hergestellten Verbindungen A und B um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 190 mg (0,69 mmol, 62%) der Titelverbindung.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 44 beschriebenen.

Beispiel 49

2,2-Dimethyl-4-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-1,3-dioxan

In Analogie zu Beispiel 45 setzt man 190 mg (0,69 mmol) der nach Beispiel 48 hergestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 171 mg (0,54 mmol, 79%) der Titelverbindung.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit dem in Beispiel 45 beschriebenen.

Beispiel 50

[1*R*-[1α(3*S),2β]]-2-Phenylcyclohexyl 3-[1-[[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]propanoat**

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 460 mg (1,03 mmol) der nach Beispiel 43 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 398 mg (0,75 mmol, 73%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,01 (6H), 0,89 (9H), 1,24-1,97 (19H), 2,15-2,27 (3H), 2,66 (1H), 3,12 (1H), 3,50 (2H), 3,58 (1H), 3,98 (1H), 4,52 (1H), 4,87 (1H), 7,09-7,27 (5H) ppm.

Beispiel 51

(*S*)-3-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutyl]-3-[(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxy]propansäure

420 mg (3,75 mmol) Kaliumtert.butylat werden in 5 ml Diethylether suspendiert. Man addiert 16 µl Wasser und läßt 5 Minuten nachrühren. Anschließend wird eine Lösung von 398 mg (0,75 mmol) der nach Beispiel 50 dargestellten Verbindung in 5 ml Diethylether addiert. Man läßt 3 Stunden nachrühren. Danach wird die Reaktionslösung mit Wasser verdünnt und mit 10%iger Salzsäure neutralisiert. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter wäßriger Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat ergibt 112 mg (0,3 mmol).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,01 (6H), 0,90 (9H), 1,30-2,25 (10H), 3,12 (1H), 3,50 (2H), 3,58 (1H), 3,98 (1H), 4,45 (1H) ppm.

Das Reaktionsprodukt kann nach Spaltung der Silylschutzgruppe durch Oxidation analog zu Beispiel 9 in den Aldehyd überführt, analog zu Beispiel 10 mit einer metallorganischen Verbindung wie z.B. $XMgCHR^{5a}R^{5b}$, beispielsweise mit Ethylmagnesiumbromid, zur Reaktion gebracht und durch anschließende Oxidation des erhaltenen Alkoholgemisches analog zu Beispiel 11 in Verbindungen gemäß Anspruch 1 überführt werden.

Ersetzt man in Beispiel 40 das Ausgangsmaterial 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediethyl-ester durch andere 2-substituierte- oder 2,2-disubstituierte Malonesterderivate, so lassen sich in Analogie zu den Beispielen 9, 10 und 40-51 beispielsweise folgende Verbindungen herstellen:

R^{4a}	R^{4b}	R^{5a}	R^{5b}
$-(CH_2)_2-$		H	CH_3
$-(CH_2)_2-$		H	CH_2-CH_3
$-(CH_2)_2-$		H	$(CH_2)_2-CH_3$
$-(CH_2)_2-$		H	$CH_2-C_6H_5$
$-(CH_2)_2-$		H	$(CH_2)_2-C_6H_5$
$-(CH_2)_2-$		CH_3	CH_3
$-(CH_2)_2-$		CH_3	CH_2-CH_3

-$(CH_2)_3$-		H	CH_3
-$(CH_2)_3$-		H	CH_2-CH_3
-$(CH_2)_3$-		H	$(CH_2)_2$-CH_3
-$(CH_2)_3$-		H	CH_2-C_6H_5
-$(CH_2)_3$-		H	$(CH_2)_2$-C_6H_5
-$(CH_2)_3$-		CH_3	CH_3
-$(CH_2)_3$-		CH_3	CH_2-CH_3
-$(CH_2)_4$-		H	CH_3
-$(CH_2)_4$-		H	CH_2-CH_3
-$(CH_2)_4$-		H	$(CH_2)_2$-CH_3
-$(CH_2)_4$-		H	CH_2-C_6H_5
-$(CH_2)_4$-		H	$(CH_2)_2$-C_6H_5
-$(CH_2)_4$-		CH_3	CH_3
-$(CH_2)_4$-		CH_3	CH_2-CH_3
CH_3	CH_3	H	CH_3
CH_3	CH_3	CH_2-CH_3	CH_2-CH_3
CH_3	CH_3	H	$(CH_2)_2$-CH_3
CH_3	CH_3	H	CH_2-C_6H_5
CH_3	CH_3	H	$(CH_2)_2$-C_6H_5
CH_2-CH_3	CH_2-CH_3	H	CH_3
CH_2-CH_3	CH_2-CH_3	H	CH_2-CH_3
CH_2-CH_3	CH_2-CH_3	H	$(CH_2)_2$-CH_3

CH_2-CH_3	CH_2-CH_3	H	CH_2-C_6H_5
CH_2-CH_3	CH_2-CH_3	H	$(CH_2)_2$-C_6H_5
CH_3	CH_2-CH_3	H	CH_3
CH_3	CH_2-CH_3	H	CH_2-CH_3
CH_3	CH_2-CH_3	H	$(CH_2)_2$-CH_3
CH_3	CH_2-CH_3	H	CH_2-C_6H_5
CH_3	CH_2-CH_3	H	$(CH_2)_2$-C_6H_5

Beispiel 52

(3S)-4,4-Dimethyl-5-oxo-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-pent-1-en

In Analogie zu Beispiel 9 setzt man 5,0 g (23,3 mmol) der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 6,1 g der Titelverbindung als farbloses Öl, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 53

(3S,5RS)-4,4-Dimethyl-5-hydroxy-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-hept-1-en

In Analogie zu Beispiel 10 setzt man 6,1 g (max. 23,3 mmol) des nach Beispiel 52 dargestellten Rohproduktes um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,59 g (6,56 mmol, 28%) des unpolaren Diastereomers sowie 1,67 g (6,89 mmol, 30%) des polaren Diastereomers jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) unpolares Isomer: δ = 0,79 (3H), 0,84 (3H), 1,03 (3H), 1,23-1,62 (6H), 1,62-1,88 (2H), 3,41-3,58 (2H), 3,88-4,01 (2H), 4,08 (1H), 4,47 (1H), 5,20 (1H), 5,29 (1H), 5,78 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) polares Isomer: δ = 0,78 (3H), 0,93 (3H), 1,01 (3H), 1,38 (1H), 1,47-1,85 (7H), 3,39-3,57 (3H), 3,90 (1H), 4,04 (1H), 4,62 (1H), 5,21 (1H), 5,32 (1H), 5,69 (1H) ppm.

Beispiel 54

(3S,5S)-4,4-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-1,5-diol und/oder (3S,5R)-4,4-Dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-1,5-diol

In Analogie zu Beispiel 5 setzt man 1,59 g (6,56 mmol) des nach Beispiel 53 dargestellten unpolaren Alkohols um und isoliert nach Aufarbeitung und 1,14 g (4,38 mmol, 67%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,78 (6H), 1,01 (3H), 1,28 (1H), 1,36-1,64 (6H), 1,64-1,93 (4H), 3,41-3,55 (2H), 3,61-3,82 (2H), 3,87 (1H), 3,99 (1H), 4,28 (1H), 4,56 (1H) ppm.

Beispiel 55

(3S,5R oder 5S)-1-Benzoyloxy-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-5-ol

Die Lösung von 1,04g (3,99 mmol) der nach Beispiel 54 dargestellten Verbindung in 20 ml wasserfreiem Pyridin versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 476 µl Benzoylchlorid und rührt 16 Stunden bei 23°C. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 300 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 785 mg (2,15 mmol, 54%) der Titelverbindung als farbloses Öl sowie 352 mg Startmaterial.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,83 (6H), 1,04 (3H), 1,31 (1H), 1,38-1,58 (5H), 1,74-1,99 (3H), 2,12 (1H), 3,40 (1H), 3,52 (1H), 3,90-4,03 (2H), 4,28-4,56 (4H), 7,45 (2H), 7,58 (1H), 8,05 (2H) ppm.

Beispiel 56

(3S)-1-Benzoyloxy-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-5-on.

In Analogie zu Beispiel 11 setzt man 780 mg (2,14 mmol) des nach Beispiel 55 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 641 mg (1,77 mmol, 83%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,02 (3H), 1,11 (3H), 1,23 (3H), 1,40-1,56 (4H), 1,65-1,87 (3H), 1,93 (1H), 2,59 (2H), 3,36 (1H), 3,80 (1H), 4,13 (1H), 4,32 (1H), 4,45 (1H), 4,53 (1H), 7,45 (2H), 7,58 (1H), 8,05 (2H) ppm.

Beispiel 57

(3S)-1-Hydroxy-4,4-dimethyl-3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-heptan-5-on.

Die Lösung von 636 mg (1,75 mmol) der nach Beispiel 56 dargestellten Verbindung in 25 ml Methanol versetzt man mit 738 mg Kaliumcarbonat und rührt 2 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit Dichlormethan, filtriertab, wäscht mit Wasser und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 100 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 311 mg (1,20 mmol, 69%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,98 (3H), 1,07 (3H), 1,18 (3H), 1,44-1,90 (10H), 2,00 (1H), 3,50-3,68 (2H), 3,74 (1H), 3,83-4,06 (2H), 4,79 (1H) ppm.

H rstellung der Bausteine der allgemeinen Formel A' mit der 2-Oxazolidinon-Hilfsgruppe (PCT/EP98/05064)

Ausgangsprodukte

A) 2,2-Dimethyl-3-oxopentanal

Aa) 4-(2-Methylprop-1-enyl)morpholin

In einem 250 ml-Dreihalsrundkolben werden 43,6 g Morpholin vorgelegt. Unter Eisbadkühlung werden bei einer Temperatur von 5°C innerhalb von 20 Minuten 46 ml Isobutylaldehyd zugetropft. Dabei war eine starke Temperaturerhöhung zu beobachten (stark exotherme Reaktion). Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz über einen Wasserabscheider 4 Stunden refluxiert Das Volumen des Wasserabscheiders wird mit Isobutylaldehyd gefüllt. Es werden 7,5 ml H_2O abgeschieden. Nach Ablauf der Reaktion wird das Reaktionsgemisch im Vakuum destilliert.

Ölbadtemperatur: 85° - 90°C

Hauptlauf m = 58,37 g 82,03 %

Siedepunkt: 59° C bei 11 mbar

Ausbeute: 58,37 g 82,03 % Aa)

A) 2,2-Dimethyl-3-oxopentanal

In einem 1000 ml Dreihalsrundkolben wird die Lösung von 77,14 g Propionsäurechlorid in 200 ml Ether p.a. vorgelegt. Unter Eisbadkühlung wird innerhalb von 30 Minuten bei einer Reaktionstempertur von 6°C eine Lösung von 117,73 g der unter Aa) erhaltenen Verbindung in 200 ml Ether p. A. zugetropft. Ausfällung, weißer Niederschlag entsteht. Nach beendeter Zugabe wird der Ansatz 5 Stunden am Rückfluß gekocht und anschließend über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstehende weiße Niederschlag, feuchtigkeitsempfindlich, wird abgesaugt, mit Ether gewaschen und an der Ölpumpe getrocknet.

Rohprodukt: m = 65,26 g Hydrochlorid.

Im Filtrat ist eine Nachfällung zu beobachten.

Rohprodukt m = 35,49 g Gesamt: m = 100,75 g.

Die 100,75 g Hydrochlorid werden in 150 ml H_2O gelöst. Anschließend wird die Wasserphase mit $NaHCO_3$ insgesamt auf pH 0 5 eingestellt und dann 4 mal mit je 150 ml Ether extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit Sole gewaschen und dann über

Na_2SO_4 getrocknet. Der Ether wird bei Normaldruck abdestilliert und der Rückstand wird im Vakuum über eine kleine Vigreux-Kolonne (6 Böden destilliert.

Hauptlauf: m = 29,65 g 27,75 %

Siedepunkt: 62°C bei 15 mbar

Ausbeute: 29,65 g 27,75 % A)

B) 2,2-Dimethyl-3-oxo-butanal

Durchführung analog A).

Ansatz: 58,37 g = 413,36 mMol Aa), M = 141,21 g/mol

100 ml Diethylether p.A.

32,45 g = 413,38 mMol Acetylchlorid, M = 0 78,5 g/mol

= 1,104 g/ml

100 ml Diäthylether p. A.

übers Wochenende bei Raumtemperatur gerührt.

Rohprodukt m = 72,07 g Hydrochlorid

Aufarbeitung siehe Ab)

Ölbadtemperatur: 75°C bis 80°C

Hauptlauf: m = 18,75 g 39,74 %

Siedepunkt: 50°C bei 11 mbar

Ausbeute m = 18,7 g 39,6 % B)

C) 1-(1-Oxopropyl)cyclobutancarbaldehyd

Ca) 1,1-Cyclobutandimethanol

Zu einer Lösung von 20 g (100 mmol) 1,1-Cyclobutandicarbonsäurediethylester in 200 ml absolutem Tetrahydrofuran werden bei 0°C 170 ml einer 1,2 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid getropft. Man läßt eine Stunde bei 0°C nachrühren und addiert dann 30 ml Wasser. Es wird über Celite filtriert. Das Filtrat wird mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt (9,9 g) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

Cb)1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutanmethanol

Zu einer Suspension von 3,4 g Natriumhydrid (60%ig in Öl, 85 mmol)) in 35 ml absolutem Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 9,9 g Ca) (85 mmol) in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Man läßt 30 Minuten nachrühren und addiert dann eine Lösung von 12,8 g *tert.*Butyldimethylsilylchlorid (85 mmol) in 50 ml Tetrahydrofuran. Man läßt eine Stunde bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung. Es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat gereinigt. Man erhält 13,5 g (69 %) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,04 (6H), 0,90 (9H), 1,70-2,00 (6H), 3,70 (4H) ppm.

Cc) 1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobutancarbaldehyd

8 ml Oxalylchlorid werden in 100 ml Dichlormethan gelöst. Man kühlt auf -78°C und addiert 13 ml Dimethylsulfoxid. Man läßt 3 Minuten nachrühren und addiert dann eine Lösung von 13,5 g Cb) (58,6 mmol) in 80 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit werden 58 ml Triethylamin hinzugetropft. Anschließend läßt man auf 0°C erwärmen. Dann wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogen-carbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat erhält man 7,7 g (58 %) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,03 (6H), 0,90 (9H), 1,85-2,00 (4H), 2,20-2,30 (2H), 3,83 (2H), 9,70 (1H) ppm.

Cd) 1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]-α-ethylcyclobutanmethanol

Eine Lösung von 7,7 g (33,7 mmol) der unter Cc) beschriebenen Verbindung in 80 ml Tetrahydrofuran wird bei 0°C zu 20 ml einer 2 molaren Lösung von Ethylmagnesium-chlorid (40 mmol) in Tetrahydrofuran getropft. Man läßt 30 Minuten bei 0°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf gesättigte Ammonium-chloridlösung. Es wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet.

Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 7,93 g (91,5%) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,09 s (6H), 0,90 s (9H), 1,05 (3H), 1,30-1,50 (3H), 1,70-1,90 (4H), 2,09 (1H), 3,19 (1H), 3,46 (1H), 3,72 (1H), 3,85 (1H) ppm.

Ce) 1-[1-[[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]methyl]cyclobut-1-yl]-1-propanon

Zu 3,76 ml (43,8 mmol) Oxalylchlorid in 80 ml Dichlormethan werden bei -78°C 6 ml (85,7 mmol) Dimethylsulfoxid addiert. Man läßt 3 Minuten nachrühren und addiert dann eine Lösung von 7,93 g (30,7 mmol) der unter Cd) beschriebenen Verbindung in 80 ml Dichlormethan. Es wird weitere 15 Minuten bei -78°C nachgerührt. Anschließend wird eine Mischung aus 19 ml (136 mmol) Triethylamin und 40 ml Dichlormethan hinzugetropft. Man läßt auf -25°C erwärmen und rührt bei dieser Temperatur 30 Minuten nach. Anschließend das Reaktiongemisch auf gesättigte eiskalte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Es wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt über Kieselgel filtriert. Man erhält 7,87 g (100%) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,05 (6H), 0,88 (9H), 1,04 (3H), 1,82-1,95 (4H), 2,33-2,47 (2H), 2,45-2,54 (2H), 3,81 (2H) ppm.

Cf) 1-[1-(Hydroxymethyl)cyclobut-1-yl]-1-propanon

7,87 g (30,7 mmol) der unter Ce) beschriebenen Verbindung werden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst. Man addiert 15 ml einer 1 molaren lösung von Tetrabutylammoniumfluorid und läßt 12 Stunden bei 25°C nachrüren. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Ethylacetat. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird das erhaltene Rohprodukt durch Säulenchromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält 3,19 g (73,4%) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,07 (3H), 1,86-2,08 (4H), 2,32-2,40 (2H), 2,55-2,65 (2H), 3,88 (2H) ppm.

C) 1-(1-Oxopropyl)cyclobutancarbaldehyd

Analog zu Beispiel Ce) werden aus 3,19 g (22,4 mmol) der unter Cf) beschriebenen Verbindung durch Oxidation 3,14 g (100%) der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,07 (3H), 1,85-2,00 (2H), 2,40-2,53 (6H), 9,70 (1H) ppm.

Beispiel 1:

(*R*)-4,4-Dimethyl-3-[3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-oxo-heptansäure

Zu einer Lösung von 190 mg des unter Beispiel 1c) hergestellten Silylethers in 2.5 ml einer Mischung aus Tetrahydrofuran und Wasser im Verhältnis 4:1 gibt man bei 0°C 0.17 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxid-Lösung. Nach 5 Minuten Rühren wird dann eine Lösung von 15.8 mg Lithiumhydroxid in 0.83 ml Wasser hinzugegeben, und die Reaktionsmischung für 3 Stunden bei 25°C gerührt. Anschließend wird mit einer Lösung von 208 mg Natriumsulfit in 1.24 ml Wasser versetzt und mit 10 ml Methylenchlorid extrahiert. Die wäßrige Phase wird mit 5N Salzsäure auf pH=1 eingestellt und dreimal mit je 10 ml Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Zusätzlich wird die obige Methylenchlorid-Phase mit 5N Salzsäure gewaschen und dann diese wäßrige Phase dreimal mit je 10 ml Essigester extrahiert. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt und eine zusätzliche Menge an Rohprodukt erhalten. Die vereinigten, so erhaltenen Rückstande reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-50% Essigester erhält man neben 70 mg (4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on 93 mg der Titelverbindung als farbloses Öl. $[\alpha]_D$=+15.5° ($CHCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): d = 0.03 - 0.08 (6H), 0.86 (9H), 1.01 (3H), 1.10 (3H), 1.15 (3H), 2.35 (1H), 2.4 - 2.7 (3H), 4.48 (1H) ppm.

1a) (4*R*,5*S*)-3-(Bromacetyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

Zu einer Lösung von 30.1 g (4*R*,5*S*)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

in 500 ml Tetrahydrofuran gibt man innerhalb von 30 Minuten bei -70°C unter Stickstoff 117 ml einer 1.6 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan zu. Anschließend wird eine Lösung von 26.8 g Bromacetylchlorid in 250 ml Tetrahydrofuran so zugetropft, daß die Temperatur nicht über -65°C steigt. Nach 1.75 Stunden Rühren bei -70°C gibt man eine gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung hinzu, gefolgt von 60 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung und läßt auf 25°C kommen. Nach Trennung der Phasen wird die wäßrige Phase zweimal mit je 100 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit halbkonzentrierter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-50% Ether erhält man 34.8 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.95 (3H), 4.57 (2H), 4.80 (2H), 5.76 (2H), 7.2 - 7.5 (5H) ppm.

1b) [4*R*-[3(*R**),4α,5α]]-3-[4,4-Dimethyl-1,5-dioxo-3-hydroxyheptyl]-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on

Zu einer Suspension von 5.0 g wasserfreim Chrom(II)chlorid in 60 ml Tetrahydrofuran gibt man unter Argon 218 mg Lithiumiodid. Anschließend wird eine Mischung von 2.09 g des literaturbekannten 2,2-Dimethyl-3-oxo-pentanal (siehe unter "Ausgangs-produkte" Ab) und 5.34 g der vorstehend hergestellten Bromverbindung in 10 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben. Nach 2 Stunden Reaktionszeit wird mit 30 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung versetzt und 15 Minuten gerührt. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 200 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit halbkonzentrierter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und nach Filtration im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-30% Essigester erhält man 1.55 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.92 (3H), 1.06 (3H), 1.18 (3H), 1.23 (3H), 2.58 (2H), 3.07 (2H), 3.28 (1H), 4.35 (1H), 4.79 (1H), 5.70 (2H), 7.2 - 7.5 (5H) ppm.

1c) [4*R*-[3(*R**),4α,5α]]-3-[4,4-Dimethyl-3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1,5-dioxoheptyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

Zu einer Lösung von 347 mg des vorstehend hergestellten Alkohols in 3 ml Methylenchlorid gibt man unter Argon bei -70°C 150 mg 2,6-Lutidin. Nach 5 Minuten Rühren werden 344 mg tert.Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat hinzugegeben und für weitere 45 Minuten bei -70°C gerührt. Man versetzt mit 1 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung und läßt auf 25°C kommen. Anschließend wird mit Ether verdünnt und die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-30% Essigester erhält man 192 mg der Titelverbindung als farblose kristalline Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 111-112°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.01 - 0.12 (6H), 0.86 (9H), 0.90 (3H), 1.00 (3H), 1.13 (3H), 1.17 (3H), 2.56 (2H), 3.05 (2H), 4.65 - 4.80 (2H), 5.68 (1H), 7.2 - 7.5 (5H) ppm.

Beispiel 2

(*S*)-4,4-Dimethyl-3-[3-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-5-oxo-heptansäure

Die Verbindung wird in Analogie zu Beispiel 1 hergestellt. Als Ausgangsprodukt dient (4*S*,5*R*)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on. NMR ist deckungsgleich mit Beispiel 1.

$[\alpha]_D$= -15.7° ($CHCl_3$)

2a) (4*S*,5*R*)-3-(Bromacetyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

Die Darstellung erfolgt analog zu Beispiel 1a) ausgehend von (4*S*,5*R*)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on. NMR ist deckungsgleich mit 1a).

Beispiel 3

(*S*)-3-[3-[[Dimethyl(1,1-dimethyl)silyl]oxy]-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propansäure

Analog zu Beispiel 1 werden aus 2,79 g (5,9 mmol) der unter 3b) beschriebenen Verbindung 1,49 g (80 %) der Titelverbindung und 941 mg zurückgewonnenes (4*S*,5*R*)-4-Methyl-5-phenyloxazolidin-2-on erhalten. Die Titelverbindung und das zurückzugewinnende chirale Auxiliar lassen sich durch Chromatographie (analog Beispiel 1) oder auch fraktionierte Kristallisation trennen und danach durch Chromatographie gewünschtenfalls aufreinigen.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.09 (3H), 0.19 (3H), 0.90 (9H), 1.08 (3H), 1.70 – 2.00 (3H), 2.20 – 2.40 (4H), 2.47 (1H), 2.50 – 2.70 (2H), 4.45 (1H) ppm.

3a) [4*S*-[3(*R**),4α,5α]]-3-[3-Hydroxy-1-oxo-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

Analog zu Beispiel 1b) werden aus 3,14 g (22,4 mmol) der unter C) beschriebenen Verbindung, 9,7 g (78,8 mmol) wasserfreiem Chrom(II)chlorid, 9,69 g (32,5 mmol) 2a) und 300 mg (2,2 mmol) wasserfreiem Lithiumiodid in Tetrahydrofuran nach Säulenchromatographie an Kieselgel 3,0 g (37,4%) der Titelverbindung als farbloses Öl erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,93 (3H), 1,10 (3H), 1,80-2,03 (2H), 2,10-2,21 (1H), 2,26-2,35 (3H), 2,54-2,70 (2H), 3,03-3,08 (2H), 3,34 (1H), 4,39 (1H), 4,74-4,85 (1H), 5,69 (1H), 7,27-7,34 (2H), 7,36-7,49 (3H) ppm.

3b) [4*S*-[3(*R**),4α,5α]]-3-[3-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-1-oxo-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propyl]-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on

Analog zu Beispiel 1c) werden aus 3,0 g (8,35 mmol) der unter Beispiel 3a) beschriebenen Verbindung, tert.Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat und 2,6-Lutidin nach Umkristallisation aus Diisopropylether 2,79 g (70,6 %) der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,10 (3H), 0,21 (3H), 0,92 (3H), 0,95 (9H), 1,10 (3H), 1,70-1,92 (2H), 2,02-2,16 (1H), 2,20-2,40 (3H), 2,50-2,72 (2H), 2,98-3,10 (2H), 4,63-4,75 (1H), 5,69 (1H), 7,28-7,35 (2H), 7,36-7,48 (3H) ppm.

Beispiel 4

(*R*)-3-[3-[[Dimethyl(1,1-dimethyl)silyl]oxy]-3-[1-(1-oxopropyl)cyclobut-1-yl]propansäure

Die Verbindung wird in Analogie zu Beispiel 3 hergestellt. Als Ausgangsprodukt dient (4*R*,5*S*)-3-(Bromacetyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on.
Das NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit Beispiel 3.

Durch die Wahl der Stereochemie an C4 und C5 des chiralen Auxiliars 4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidon läßt sich die Stereochemie in Position 3 steuern.

Die Struktur des Intermediats 1 b) wurde durch eine Röntgenstrukturanalyse belegt.

Beispiele für die Herstellung des Bausteins B (DE 197 51 200.3 bzw. PCT/EP98/05064)

Beispiel 1

2,2-Trimethylen-4-pentinsäureethylester

Zu 473 ml einer 1.6 M Lösung von Butyllithium in Hexan gibt man bei -15°C bis 0°C unter Stickstoff eine Lösung von 77.2 g Diisopropylamin in 270 ml Tetrahydrofuran und rührt anschließend 30 Minuten. Dann tropft man bei -70°C eine Lösung aus 85.0 g Cyclobutancarbonsäureethylester in 170 ml Tetrahydrofuran zu und nach 1.5 Stunden eine Lösung von 78.9 g 3-Brom-1-propin in 190 ml Tetrahydrofuran und rührt weitere 2.5 Stunden bei -70°C. Dann wird die Reaktionsmischung auf 600 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung gegeben und dreimal mit je 600 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit je 100 ml halbgesättigte Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-10% Ether erhält man 65.5 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 1.28 (3H), 1.9-2.3 (5H), 2.47 (2H), 2.64 (2H), 4.20 (2H) ppm.

Beispiel 2

2,2-Trimethylen-4-pentin-1-ol

Zu einer Lösung aus 65.4 g des vorstehend hergestellten Esters in 950 ml Toluol gibt man bei -70°C unter Stickstoff 335 ml einer 1.2 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol und rührt 1.5 Stunden bei dieser Temperatur. Anschließend gibt man vorsichtig 30 ml Isopropanol und nach 10 Minuten 170 ml Wasser hinzu, läßt auf 22°C kommen und rührt bei dieser Temperatur 2 Stunden. Man filtriert vom Niederschlag ab, wäscht gut mit Essigester nach und engt das Filtrat im Vakuum ein. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-40% Ether erhält man 16.5 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 1.75 (6H), 1.98 (1H), 2.42 (2H), 3.67 (2H) ppm.

Beispiel 3

1-Tert.-butyldimethylsilyloxy-2,2-trimethylen-4-pentin

Zu einer Lösung von 18.5 g des vorstehend hergestellten Alkohols in 500 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C unter Stickstoff 30.5 g Imidazol gefolgt von 33.8 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid. Nach 18 Stunden Rühren bei 22°C verdünnt man mit 1 l eines 1:1 Gemisches aus Hexan und Ether, wäscht die organische Phase zweimal mit Wasser, dreimal mit halbgesättigter Natriumchlorid-Lösung und trocknet anschließend über Natriumsulfat. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand

werden dreimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Man erhält 1.99 g des Aldehyds, der ohne weitere Reinigung verwendet wird.

Beispiel 15

(2RS,6S)-6-Methyl-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-heptan-2-ol

Zu einer Lösung von 1.98 g des vorstehend hergestellten Aldehyds in 30 ml Ether tropft man unter Stickstoff bei 0°C langsam 6.16 ml einer 3M Methylmagnesiumbromid-Lösung in Ether. Nach 60 Minuten gießt man langsam auf 50 ml eiskalte gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung und extrahiert dreimal mit Ether. Die vereinigten organischen Phasen werden einmal mit Wasser zweimal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 0-60% Ether erhält man 1.57 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR (CD_2Cl_2): δ= 0.90 / 0.93 (3H), 1.15 (3H), 1.0-1.9 (13H), 3.18 (1H), 3.4-3.6 (2H), 3.7-3.9 (2H), 4.53 (1H) ppm.

Beispiel 16

(6S)-6-Methyl-7-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-heptan-2-on

Zu einer Lösung von 700 mg des in Beispiel 15 hergestellten Alkohols in einer Mischung aus 14 ml Methylenchlorid und 4.7 ml Acetonitril gibt man unter Argon 163 mg aktiviertes Molsieb (4Å, Pulver) und 533 mg N-Methylmorpholin-N-oxid zu, rührt für 10 Minuten um dann 10.5 mg Tetrapropylammoniumperruthenat hinzuzugeben. Die Reaktionsmischung wird nach 20 Stunden im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-40% Ether erhält man 690 mg der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0.91 / 0.93 (3H), 1.0-1.9 (11H), 2.13 (3H), 2.42 (2H), 3.19 (1H), 3.4-3.6 (2H), 3.85 (1H), 4.55 (1H) ppm.

Beispiel 17

(2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyl-diphenylsilyloxy)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-heptan

Zu einer Lösung von 1.57 g des unter Beispiel 15 hergestellten Alkohols und 1.11 g Imidazol in 20 ml Dimethylformamid gibt man bei 0°C unter Stickstoff 2.13 ml tert.-Butyldiphenylsilylchlorid, rührt 15 Minuten bei 0°C und 16 Stunden bei 22°C. Man verdünnt die Reaktionsmischung mit 200 ml Ether, wäscht einmal mit Wasser, einmal mit 10%iger Schwefelsäure, einmal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und mit gesättigter

Natriumchlorid-Lösung neutral. Nach Trocknung über Natriumsulfat und Filtration wird im Vakuum eingeengt. Den so erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an Kieselgel. Mit Hexan / 0-10% Ether erhält man 2.87 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0.87 / 0.89 (3H), 1.04 (9H), 0.9-1.9 (16H), 3.15 (1H), 3.4-3.6 (2H), 3.8-3.9 (2H), 4.56 (1H), 7.3-7.5 (6H), 7.69 (4H) ppm.

Beispiel 18

(2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyl-diphenylsilyloxy)-heptan-1-ol

Zu einer Lösung von 2.3 g des unter Beispiel 17 hergestellten Silylethers in 100 ml Ethanol gibt 131 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat und rührt 4 Stunden bei 40°C. Anschließend wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan / 20% Ether erhält man 1.68 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

Beispiel 19

(2S)-2-Methyl-6-(tert.-butyldimethylsilyloxy)-hexanal

2,07 g des unter Beispiel 11 dargestellten Alkohols oxidiert man in Analogie zu Beispiel 14 und isoliert nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung 2,09 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 0,04 (6H), 0,90 (9H), 1,10 (3H), 1,31-1,48 (3H), 1,48-1,60 (2H), 1,72 (1H), 2,34 (1H), 3,61 (2H), 9,62 (1H) ppm.

Beispiel 20

(2S,6RS)-2-Methyl-6-(tert.-butyl-diphenylsilyloxy)-heptanal

2,13 g des unter Beispiel 18 dargestellten Alkohols oxidiert man in Analogie zu Beispiel 14 und isoliert nach Aufarbeitung und chromatographischer Reinigung 2,10 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 1,00-1,12 (15H), 1,18-1,63 (6H), 2,22 (1H), 3,83 (1H), 7,32-7,47 (6H), 7,61-7,72 (4H), 9,54 (1H) ppm.

Beispiele für die Herstellung des Bausteines C (DE 197 51 200.3 bzw. PCT/EP98/05064)

Beispiel 1

(*S*)-Dihydro-3-hydroxy-2(3*H*)-furanon

10 g L-(–)-Äpfelsäure werden in 45 ml Trifluoressigsäureanhydrid 2 Stunden bei 25°C gerührt. Danach engt man im Vakuum ein, addiert zu dem Rückstand 7 ml Methanol und läßt 12 Stunden nachrühren. Anschließend wird im Vakuum eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst. Man kühlt auf 0°C und addiert 150 ml Boran-Tetrahydrofuran-Komplex und läßt 2,5 Stunden bei 0°C nachrühren. Danach werden 150 ml Methanol addiert. Man läßt eine Stunde bei Raumtemperatur nachrühren und engt dann im Vakuum ein. Das erhaltene Rohprodukt wird in 80 ml Toluol gelöst. Man addiert 5 g Dowex® (aktiviert, sauer)und kocht eine Stunde unter Rückfluß. Anschließend wird das Dowex® abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Das erhaltene Rohprodukt (7,61 g; 99,9%) wird ohne Aufreinigung in die Folgestufe eingesetzt.

Beispiel 2

(*S*)-Dihydro-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3*H*)-furanon

Zu einer Lösung von 7,61 g der unter Beispiel 1 beschriebenen Substanz und 10 g Imidazol in 100 ml *N*,*N*-Dimethylformamid werden 24 ml *tert.*Butyldiphenylsilylchlorid addiert. Man läßt zwei Stunden bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 13,4 g (52,8%) der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7,72 (2H), 7,70 (2H), 7,40-7,50 (6H), 4,30-4,42 (2H), 4,01 (1H), 2,10-2,30 (2H), 1,11 (9H) ppm.

Beispiel 3

(2RS,3*S*)-3-[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]tetrahydro-2-furanol

Zu einer Lösung von 13,4 g der unter Beispiel 2 beschriebenen Substanz in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran werden 80 ml einer 1 molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan bei –78°C addiert. Man rührt 45 Minuten bei –78°C nach und quencht dann mit Wasser. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Man erhält

13,46 g (99,4%) der Titelverbindung, welche ohne Reinigung in die Folgestufe eingesetzt wird.

Beispiel 4

(2RS,3*S*)-3-[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1,4-pentandiol

Zu 20 ml einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran wird bei 0°C eine Lösung von 13,46 g der unter Beispiel 3 beschriebenen Substanz in 150 ml absolutem Tetrahydrofuran getropft. Man läßt eine Stunde bei 0°C nachrühren und gießt dann auf gesättigte wäßrige Ammoniumchloridlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 11,42 g (81,6%) der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7,65-7,75 (4H), 7,40-7,55 (6H), 5,20 (1H), 4,30 (2H), 3,70 (1H), 1,80 (2H), 1,05 (9H) ppm.

Beispiel 5

(2RS,3*S*)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol

Zu einer Lösung von 11,42 g der unter Beispiel 4 beschriebenen Substanz und 3,25 g 1*H*-Imidazol in 120 ml *N,N*-Dimethylformamid werden 4,9 g *tert*-Butyldimethylsilylchlorid addiert. Man läßt 2 Stunden bei 25°C nachrühren und gießt dann das Reaktionsgemisch auf eiskalte gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 10,64 g (70,5%) der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7,60-7,70 (4H), 7,30-7,45 (6H), 3,70-3,80 (2H), 3,40 (1H), 3,00 (1H), 1,80 (1H), 1,60 (1H), 1,05-1,12 (12H), 0,82 (9H), 0,02 (6H) ppm.

Beispiel 6

(3*S*)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanon

Zu 7,37 ml Oxalylchlorid in 80 ml Dichlormethan werden bei –78°C 13 ml Dimethylsulfoxid addiert. Man läßt 3 Minuten nachrühren und addiert dann 10,64 g der unter Beispiel 5 beschriebenen Substanz in 100 ml Dichlormethan. Nach weiteren 15 Minuten Nachrührzeit

werden 52 ml Triethylamin hinzugetropft. Anschließend läßt man auf 0°C erwärmen. Danach wird das Reaktionsgemisch auf gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit einem Gemisch aus Hexan/Ethylacetat werden 9,3 g (26,5% bezogen auf die eingesetzte Äpfelsäure) der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 7,60-7,70 (4H), 7,32-7,50 (6H), 4,25 (1H), 3,72 (1H), 3,58 (1H), 2,05 (3H), 1,90 (1H), 1,75 (1H), 1,13 (9H), 0,89 (9H), 0,01 (6H) ppm.

Beispiel 7

(*R*)-Dihydro-3-hydroxy-2(3*H*)-furanon

10 g D-(+)-Äpfelsäure werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Man erhält 7,26 g der Titelverbindung. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 1.

Beispiel 8

(*R*)-Dihydro-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3*H*)-furanon

Analog zu Beispiel 2 werden aus 7,26 g der unter Beispiel 7 beschriebenen Substanz 12,9 g der Titelverbidnung erhalten. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 2.

Beispiel 9

(2RS,3*R*)-3-[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]tetrahydro-2-furanol

Analog zu Beispiel 3 werden aus 12,9 g der unter Beispiel 8 beschriebenen Substanz 12,95 g der Titelverbindung erhalten. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 3.

Beispiel 10

(2RS,3*R*)-3-[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1,4-pentandiol

Analog zu Beispiel 4 werden aus 12,95g der unter Beispiel 9 beschriebenen Substanz 11 g der Titelverbindung erhalten. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 4.

Beispiel 11

(2RS,3*R*)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol

Analog zu Beispiel 5 werden aus 11 g der unter Beispiel 10 beschriebenen Substanz 10,11 g der Titelverbindung erhalten. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 5.

Beispiel 12

(*R*)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanon

Analog zu Beispiel 6 werden aus 10,11 g der unter Beispiel 11 beschriebenen Substanz 8,85 g der Titelverbindung erhalten. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 6.

Beispiel 13

(3RS)-Dihydro-3-hydroxy-2(3*H*)-furanon

5 g racemische Äpfelsäure werden analog zu Beispiel 1 umgesetzt. Man erhält 3,68 g der Titelverbindung. Das 1H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 1.

Beispiel 14

(3RS)-Dihydro-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2(3*H*)-furanon

Analog zu Beispiel 2 werden aus 3,68 g der unter Beispiel 13 beschriebenen Substanz 6,5 g der Titelverbindung erhalten. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 2.

Beispiel 15

(2RS,3RS)-3-[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]tetrahydro-2-furanol

Analog zu Beispiel 3 werden aus 6,5 g der unter Beispiel 14 beschriebenen Substanz 6,51 g der Titelverbindung erhalten. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 15.

Beispiel 16

(2RS,3RS)-3-[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-1,4-pentandiol

Analog zu Beispiel 4 werden aus 6,51 g der unter Beispiel 15 beschriebenen Substanz 5,5 g der Titelverbindung erhalten. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 4.

Beispiel 17

(2RS,3RS)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanol

Analog zu Beispiel 5 werden aus 5,5 g der unter Beispiel 16 beschriebenen Substanz 5,05 g der Titelverbindung erhalten. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 5.

Beispiel 18

(3RS)-5-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-2-pentanon

Analog zu Beispiel 6 werden aus 5,05 g der unter Beispiel 17 beschriebenen Substanz 4,3 g der Titelverbindung erhalten. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 6.

Beispiel 19

(E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

Die Lösung von 6,82g Diethyl(2-methylthiazol-4-yl)methanphosphonat in 300 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -5°C, versetzt mit 16,2 ml einer 1,6 molaren Lösung von n-Buthyllithium in n-Hexan, läßt auf 23°C erwärmen und 2 Stunden rühren. Anschließend kühlt man auf -78°C, tropft die Lösung von 6,44 g (13,68 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 150 ml Tetrahydrofuran zu, läßt auf 23°C erwärmen und 16 Stunden rühren. Man gießt in gesättigte Ammoniumchloridlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 6,46 g (11,4 mmol, 83%; Ausbeute bezogen auf die eingesetzte Äpfelsäure: 22%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = -0,04 (6H), 0,83 (9H), 1,10 (9H), 1,79 (1H), 1,90 (1H), 1,97 (3H), 2,51 (3H), 3,51 (2H), 4,38 (1H), 6,22 (1H), 6,74 (1H), 7,23-7,47 (6H), 7,63 (2H), 7,70 (2H) ppm.

Beispiel 20

(E,3S)-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

Die Lösung von 4,79 g (8,46 mmol) der nach Beispiel 19 dargestellten Verbindung in 48 ml Tetrahydrofuran versetzt man mit 48 ml eines 65:35:10-Gemisches aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran und rührt 2,5 Tage bei 23°C. Man gießt in gesättigte

Natriumcarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 3,42 g (7,57 mmol, 90%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,10 (9H), 1,53 (1H), 1,81 (2H), 1,96 (3H), 2,71 (3H), 3,59 (2H), 4,41 (1H), 6,38 (1H), 6,78 (1H), 7,26-7,49 (6H), 7,65 (2H), 7,72 (2H) ppm.

Beispiel 21

(E,3S)-1-Brom-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

Die Lösung von 378 mg (0,84 mmol) der nach Beispiel 20 dargestellten Verbindung in 9 ml Dichlormethan versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 90 µl Pyridin, 439 mg Triphenylphosphin, 556 mg Tetrabrommethan und rührt 1 Stunde bei 0°C. Die Lösung chromatographiert man an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 362 mg (0,70 mmol, 84%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,09 (9H), 1,95 (3H), 2,01-2,23 (2H), 2,71 (3H), 3,15-3,35 (2H), 4,35 (1H), 6,30 (1H), 6,79 (1H), 7,25-7,49 (6H), 7,63 (2H), 7,69 (2H) ppm.

Beispiel 22

(E,3S)-1-Iod-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

Die Lösung von 8,41 g Triphenylphosphin in 120 ml Dichlormethan versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 2,19 g Imidazol, 8,14 g Iod, tropft die Lösung von 12,2 g (27,0 mmol) der nach Beispiel 20 dargestellten Verbindung in 30 ml Dichlormethan zu und rührt 0,5 Stunden. Die Lösung chromatographiert man an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 12,15 g (21,6 mmol, 80%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,08 (9H), 1,96 (3H), 2,10 (2H), 2,70 (3H), 2,87-3,08 (2H), 4,24 (1H), 6,32 (1H), 6,79 (1H), 7,28-7,48 (6H), 7,60-7,72 (4H) ppm.

Beispiel 23

(5E,3S)-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid

Die Suspension aus 12,55 g (22,3 mmol) der nach Beispiel 22 dargestellten Verbindung, 85 g Triphenylphosphin und 11,6 ml N-Ethyldiisopropylamin rührt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon 16 Stunden bei 80°C. Nach dem Erkalten versetzt man mit Diethylether, filtriert und wäscht den Rückstand mehrfach mit Diethylether nach und kristallisiert aus Ethylacetat um. Isoliert werden 15,7 g (19,1 mmol, 74%) der Titelverbindung als kristalliner Feststoff.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,07 (9H), 1,68-1,92 (2H), 1,98 (3H), 2,70 (3H), 2,93 (1H), 3,30 (1H), 4,53 (1H), 6,62 (1H), 7,03 (1H), 7,23-7,47 (6H), 7,48-7,72 (16H), 7,73-7,85 (3H) ppm.

Beispiel 24

(E,3R)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

Analog zu Beispiel 19 werden aus 8,85 g der unter Beispiel 12 beschriebenen Verbindung 8,56 g (80%) der Titelverbindung erhalten. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 19

Beispiel 25

(E,3R)-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

Analog zu Beispiel 20 werden aus 8,56 g der unter Beispiel 24 beschriebenen Verbindung 6,25 g (92 %) der Titelverbindung erhalten. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 20.

Beispiel 26

(E,3R)-1-Iod-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

Analog zu Beispiel 22 werden aus 6,25 g der unter Beispiel 25 beschriebenen Verbindung 6,22 g (80%) der Titelverbindung erhalten. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 22.

Beispiel 27

(5E,3R)-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid

Analog zu Beispiel 23 werden aus 6,22 g der unter Beispiel 26 beschriebenen Verbindung 7,36 g (70 %) der Titelverbindung erhalten. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 23.

Beispiel 28

(E,3RS)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

Analog zu Beispiel 19 werden aus 4,3 g der unter Beispiel 18 beschriebenen Verbindung 4,52 g (87 %) der Titelverbindung erhalten. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 19.

Beispiel 29

(E,3RS)-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-ol

Analog zu Beispiel 20 werden aus 4,52 g der unter Beispiel 28 beschriebenen Verbindung 3,16 g (88 %) der Titelverbindung erhalten. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 20.

Beispiel 30

(E,3RS)-1-Iod-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en

Analog zu Beispiel 22 werden aus 3,16 g der unter Beispiel 25 beschriebenen Verbindung 3,34 g (85 %) der Titelverbindung erhalten. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 22.

Beispiel 31

(5E,3RS)-[3-[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-methylthiazol-4-yl)-pent-4-en-1-yl]-triphenylphosphoniumiodid

Analog zu Beispiel 23 werden aus 3,34 g der unter Beispiel 26 beschriebenen Verbindung 4,35 g (77 %) der Titelverbindung erhalten. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ist deckungsgleich mit 23.

Beispiel 32

(E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-pent-4-en

In Analogie zu Beispiel 19 setzt man 2 g (4,23 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Diethyl(2-pyridyl)methanphosphonat um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2 g (3,68 mmol, 87%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = -0,06 (6H), 0,80 (9H), 1,09 (9H), 1,81 (1H), 1,90 (1H), 2,00 (3H), 3,53 (2H), 4,40 (1H), 6,22 (1H), 6,99 (1H), 7,06 (1H), 7,25-7,45 (6H), 7,58 (1H), 7,65-7,77 (4H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 33

(E,3S)-3-[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(2-pyridyl)-pent-4-en-1-ol

Analog zu Beispiel 20 werden 2 g (3,68 mmol) der unter Beispiel 32 hergestellten Verbindung mit einem 65:35:10-Gemische aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran umgesetzt. Man erhält nach Aufreinigung 1,38 g (3,20 mmol, 87%) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,12 (9H), 1,85 (2H), 2,00 (3H), 3,62 (2H), 4,45 (1H), 6,44 (1H), 7,03 (1H), 7,08 (1H), 7,25-7,48 (6H), 7,59 (1H), 7,65-7,77 (4H), 8,58 (1H) ppm.

Beispiel 34

(Z,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en (A) und (E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl] oxy]-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en (B)

In Analogie zu Beispiel 19 setzt man 4,8 g (10,2 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Diethyl(3-pyridyl)methanphosphonat um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 448 mg (0,82 mmol, 8%) der Titelverbindung A sowie 3,5 g (6,41 mmol, 63%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ = -0,06 (6H), 0,81 (9H), 1,01 (9H), 1,75 (1H), 1,97 (4H), 3,48 (2H), 4,83 (1H), 6,11 (1H), 6,97 (1H), 7,11-7,30 (5H), 7,30-7,39 (2H), 7,39-7,50 (4H), 8,08 (1H), 8,33 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B: δ = -0,01 (6H), 0,85 (9H), 1,11 (9H), 1,78 (3H), 1,83 (1H), 1,97 (1H), 3,58 (2H), 4,42 (1H), 6,03 (1H), 7,21 (1H), 7,28-7,50 (7H), 7,62-7,75 (4H), 8,29 (1H), 8,41 (1H) ppm.

Beispiel 35

(E,3S)-3-[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(3-pyridyl)-pent-4-en-1-ol

Analog zu Beispiel 20 werden 3,5 g (6,41 mmol) der unter Beispiel 34B hergestellten Verbindung mit einem 65:35:10-Gemische aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran umgesetzt. Man erhält nach Aufreinigung 2,1 g (4,86 mmol, 76%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,12 (9H), 1,75 (3H), 1,88 (2H), 3,65 (2H), 4,45 (1H), 6,25 (1H), 7,21 (1H), 7,28-7,50 (7H), 7,60-7,75 (4H), 8,30 (1H), 8,44 (1H) ppm.

Beispiel 36

Analog zu Beispiel 22 werden aus 2,1 g der unter Beispiel 35 beschriebenen Verbindung 1,98 g (75%) der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 1,11 (9H), 1,78 (3H), 2,17 (2H), 3,03 (2H), 4,29 (1H), 6,19 (1H), 7,22 (1H), 7,30-7,50 (7H), 7,63-7,75 (4H), 8,32 (1H), 8,44 (1H) ppm.

Beispiel 37

Analog zu Beispiel 23 werden aus 1,98 g der unter Beispiel 36 beschriebenen Verbindung 2,35 g (80%) der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ= 1,08 (9H), 1,80 (3H), 3,27 (1H), 3,56 (1H), 4,66 (1H), 6,52 (1H), 7,25-7,90 (27H), 8,35 (1H), 8,46 (1H) ppm.

Beispiel 38

(Z,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(4-pyridyl)-pent-4-en (A) und (E,3S)-1-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl] oxy]-3-[[(1,1-dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(4-pyridyl)-pent-4-en (B)

In Analogie zu Beispiel 19 setzt man 4,59 g (9,75 mmol) der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Diethyl(4-pyridyl)methanphosphonat um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 605 mg (1,11 mmol, 11%) der Titelverbindung A sowie 4,34 g (7,95 mmol, 82%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ = -0,05 (6H), 0,82 (9H), 1,02 (9H), 1,78 (1H), 1,96 (3H), 3,48 (2H), 4,92 (1H), 6,08 (1H), 6,73 (2H), 7,20-7,30 (4H), 7,32-7,40 (2H), 7,41-7,49 (4H), 8,30 (2H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B: δ = -0,04 (6H), 0,80 (9H), 1,08 (9H), 1,78 (3H), 1,91 (1H), 3,55 (2H), 4,39 (1H), 6,02 (1H), 6,93 (2H), 7,26-7,48 (6H), 7,60-7,72 (4H), 8,50 (2H) ppm.

Beispiel 39

(E,3S)-3-[[(1,1-Dimethylethyl)diphenylsilyl]oxy]-4-methyl-5-(4-pyridyl)-pent-4-en-1-ol

Analog zu Beispiel 20 werden 4,34 g (7,95 mmol) der unter Beispiel 38B hergestellten Verbindung mit einem 65:35:10-Gemische aus Eisessig/Wasser/Tetrahydrofuran umgesetzt. Man erhält nach Aufreinigung 2,92 g (6,76 mmol, 85%) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,12 (9H), 1,78 (3H), 1,87 (2H), 3,65 (2H), 4,42 (1H), 6,26 (1H), 6,97 (2H), 7,26-7,48 (6H), 7,60-7,72 (4H), 8,52 (2H) ppm.

Beispiel 40

Analog zu Beispiel 22 werden aus 2,92 g (6,76 mmol) der unter Beispiel 39 beschriebenen Verbindung 2,82 g (77%) der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,08 (6H), 1,78 (3H), 2,15 (2H), 3,00 (2H), 4,26 (1H), 6,17 (1H), 6,95 (2H), 7,30-7,50 (6H), 7,60-7,70 (4H), 8,50 (2H) ppm.

Beispiel 41

Analog zu Beispiel 23 werden aus 2,82 g (5,21 mmol) der unter Beispiel 40 beschriebenen Verbindung 3,27 g (4,06 mmol, 78%) der Titelverbindung erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,09 (6H), 1,82 (3H), 3,15 (1H), 3,50 (1H), 4,65 (1H), 6,53 (1H), 7,05 (2H), 7,25-7,48 (6H), 7,50-7,70 (4H), 8,50 (2H) ppm.

Beispiele für die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I

Beispiel 1

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 1a (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-7-hydroxy-8,12,16-trimethyl-17-(2-pyridyl)-4,4-trimethylen-1,3,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-on (A) und (3S,6S,7R,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-7-hydroxy-8,12,16-trimethyl-17-(2-pyridyl)-4,4-trimethylen-1,3,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-on (B)

Die Lösung von 0,38 ml Diisopropylamin in 12 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -30°C, versetzt mit 1,13 ml einer 2,4 molaren Lösung von n-Butyllithium in n-Hexan und rührt noch 15 Minuten. Bei -78°C tropft man die Lösung von 1,05 g (2,53 mmol) (S)-1-(1,3-Bis[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxypropyl]cyclobutyl)propan-1-on, das man nach dem in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 12 ml Tetrahydrofuran zu und läßt 1 Stunde reagieren. Anschließend versetzt man mit der Lösung von 964 mg (2,32 mmol) (2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-pyridyl)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-dienal, das man nach dem in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, in 12 ml Tetrahydrofuran und gießt nach 45 Minuten in gesättigte Ammoniumchloridlösung. Man verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat werden neben Ausgangsmaterial 1,17 g (1,41 mmol, 61%) der Titelverbindung A sowie 0,30 g (0,36 mmol, 16%) eines Diastereomeren B erhalten.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ = 0,02-0,18 (18H), 0,80 (3H), 1,03 (3H), 1,61+1,69 (3H), 2,06 (3H), 0,83-2,11 (39H), 2,22-2,43 (5H), 3,27 (1H), 3,34 (1H), 3,54-3,65 (3H), 4,08-4,18 (2H), 5,18 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 1b (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-17-(2-pyridyl)-8,12,16-trimethyl-4,4-trimethylen-1,3,7,15-tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-on

Die Lösung von 1,17 g (1,41 mmol) der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindunge in 40 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C, versetzt mit 2,8 ml 2,6-Lutidin, 2,6 ml Trifluormethansulfonsäure-tert.butyldimethylsilylester und rührt 16 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 1,30 g (1,38 mmol, 98%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = -0,01-0,18 (24H), 0,83-0,98 (39H), 1,07 (3H), 1,10-2,10 (13H), 1,60+1,68 (3H), 2,06 (3H), 2,19-2,40 (4H), 3,09 (1H), 3,69 (2H), 3,78 (1H), 4,04-4,18 (2H), 5,17 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,21 (1H), 7,61 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 1c (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-1-hydroxy-8,12,16-trimethyl-4,4-trimethylen-17-(2-pyridyl)-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-on

Die Lösung von 1,30 g (1,38 mmol) der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 15 ml Dichlormethan und 15 ml Methanol versetzt man bei 23°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 320 mg Campher-10-sulfonsäure und rührt noch 22 Stunden. Man versetzt mit Triethylamin, gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Extrakte trocknet man über Natriumsulfat und engt im Vakuum ein. Nach Säulenchromatographie an feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat isoliert man 614 mg (739 mmol, 54%) der Titelverbindung.

Beispiel 1d (3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Ethyl-5-oxo-8,12,16-trimethyl-4,4-trimethylen-17-(2-pyridyl)-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dienal

Die Lösung von 0,16 ml Oxalylchlorid in 6 ml wasserfreiem Dichlormethan kühlt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon auf -78°C, versetzt mit 0,26 ml Dimethylsulfoxid, der Lösung von 610 mg (0,735 mmol) der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung in 6 ml wasserfreiem Dichlormethan und rührt 0,5 Stunden. Anschließend versetzt man mit 0,75 ml Triethylamin, läßt auf 0°C erwärmen und versetzt mit n-Hexan und gesättigter

Natriumhydrogencarbonatlösung. Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige noch mehrfach mit n-Hexan extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um.

Beispiel 1e (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-6-Ethyl-5-oxo-8,12,16-trimethyl-4,4-trimethylen-17-(2-pyridyl)-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-6-Ethyl-5-oxo-8,12,16-trimethyl-4,4-trimethylen-17-(2-pyridyl)-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-diensäure (B)

Die Lösung von 651 mg (max. 0,74 mmol) der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 16 ml Aceton kühlt man auf -30°C, versetzt mit 540 µl einer standardisierten, 8N Chromschwefelsäurelösung und rührt 1,5 Stunden. Man gießt in ein Gemisch aus Wasser und Diethylether, wäscht die organische Phsse mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 300ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 190 mg (225 µmol, 30% bezogen auf Edukt in Beispiel 1d) der Titelverbindung A sowie 280 mg (332 µmol, 45% bezogen auf Edukt in Beispiel 1d) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ = 0,03 (3H), 0,05 (3H), 0,09 (6H), 0,13 (3H), 0,20 (3H), 0,84-0,96 (30H), 1,02-1,50 (5H), 1,12 (3H), 1,57 (3H), 1,63-2,06 (4H), 1,93 (3H), 2,12-2,46 (8H), 3,07 (1H), 3,90 (1H), 4,13 (1H), 4,48 (1H), 5,12 (1H), 6,49 (1H), 7,17 (1H), 7,32 (1H), 7,70 (1H) 8,60 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B: δ = 0,00 (3H), 0,04 (6H), 0,08 (3H), 0,11 (3H), 0,17 (3H), 0,84-0,97 (30H), 1,05-1,98 (8H), 1,12 (3H), 1,68 (3H), 1,91 (3H), 2,05-2,35 (8H), 2,42 (1H), 2,94 (1H), 3,92 (1H), 4,12 (1H), 4,53 (1H), 5,20 (1H), 6,60 (1H), 7,17 (1H), 7,32 (1H), 7,70 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 1f (3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-6-Ethyl-15-hydroxy-5-oxo-8,12,16-trimethyl-4,4-trimethylen-17-(2-pyridyl)-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-diensäure

Die Lösung von 280 mg (332 µmol) der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindung B in 13 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 5 ml einer 1 molaren Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran und rührt 4 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert

mehrfach mit Ethylacetat, wäscht mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand (289 mg) setzt man ohne Reinigung weiter um.

Beispiel 1g (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Die Lösung von 289 mg (max. 332 µmol) der nach Beispiel 1f dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 2,6 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und 30 ml Toluol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 276 µl Triethylamin, 260 µl 2,4,6-Trichlorbenzoylchlorid und rührt 20 Minuten. Man tropft diese Lösung innerhalb von 3,5 Stunden zu der Lösung von 422 mg 4-Dimethylaminopyridin in 130 ml Toluol und rührt 2 Stunden bei 23°C nach. Man engt ein, nimmt in wenig Dichlormethan auf und reinigt durch Chromatographie an ca. 200 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 165 mg (232 µmol, 70%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = -0,05 (3H), 0,02-0,19 (9H), 0,80 (9H), 0,85-1,94 (15H), 0,94 (3H), 0,99 (3H), 1,22 (3H), 1,68 (3H), 1,99-2,80 (8H), 2,16 (3H), 2,97 (1H), 3,93 (1H), 4,41 (1H), 5,08 (1H), 5,18 (1H), 6,58 (1H), 7,11 (1H), 7,27 (1H), 7,65 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 1 (4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Die Lösung von 165 mg (232 µmol) der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung in 1,8 ml wasserfreiem Dichlormethan versetzt man bei 0°C unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon portionsweise mit insgesamt 1,4 ml einer ca. 20%igen Trifluoressigsäure und rührt 24 Stunden. Man gießt in eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mit Dichlormethan und trocknet die organische Phase über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den Rückstand durch Chromatographie an ca. 200 ml feinem Kieselgel mit einem Gradientensystem aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 86 mg (178 µmol, 77%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1,01 (3H), 1,18-2,55 (16H), 1,25 (3H), 1,68 (3H), 2,07 (3H), 2,63 (1H), 2,97-3,10 (2H), 3,72 (1H), 4,53 (1H), 4,54-4,83 (1H), 5,07-5,20 (2H), 6,63 (1H), 7,13 (1H), 7,31 (1H), 7,69 (1H), 8,56 (1H) ppm.

Beispiel 2 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

Die Lösung von 20 mg (41 µmol) der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 1 ml Acetonitril versetzt man mit 264 µl einer 0,1M Lösung von Natriumethylendiamin-tetracetat, kühlt auf 0°C und versetzt mit 400 µl 1,1,1-Trifluoraceton sowie einem Gemisch aus 37 mg Oxon und 35 mg Natriumhydrogencarbonat. Man läßt 5 Stunden reagieren, gießt auf Natriumthiosulfatlösung und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit gesättigter Natriumchloridlösung und reinigt den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an zwei analytischen Dünnschichtplatten. Als Laufmittel dient ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol. Isoliert werden 15 mg (29 µmol, 71%) der Titelverbindung A sowie 4 mg (8 µmol, 19%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ = 0,97 (3H), 1,10-2,53 (16H), 1,20 (3H), 1,30 (3H), 2,13 (3H), 2,65-2,80 (2H), 2,98 (1H), 3,12 (1H), 3,68 (1H), 4,61 (1H), 5,37 (1H), 6,49 (1H), 6,94 (1H), 7,22 (1H), 7,33-7,46 (2H), 8,29 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B: δ = 0,93 (3H), 1,15 (3H), 1,22-2,51 (16H), 1,30 (3H), 2,13 (3H), 2,64 (1H), 2,89 (1H), 3,18 (1H), 3,38 (1H), 3,80 (1H), 4,62 (1H), 5,42 (1H), 5,90 (1H), 7,03 (1H), 7,21 (1H), 7,36 (1H), 7,46 (1H), 8,30 (1H) ppm.

Beispiel 3 (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

Unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon versetzt man die Lösung von 15 mg (29 µmol) der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung A in 2 ml Trichlormethan mit 0,6 ml 2-Propanol, 5 mg Tetrapropylammoniumperruthenat, Molsieb (4Å) und rührt 2,5 Tage bei 50°C. Man reinigt durch Chromatographie an einer analytischen Dünnschichtplatte. Als Lauf- und Elutionsmittel dient ein Gemisch aus Dichlormethan und Ethanol. Isoliert werden 12 mg (24 µmol, 83%) der Titelverbindung als farbloser Schaum.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,98 (3H), 1,22 (3H), 1,20-2,62 (17H), 1,30 (3H), 2,07 (3H), 2,78 (1H), 2,85 (1H), 3,08 (1H), 3,71 (1H), 4,53 (1H), 5,33 (1H), 5,36 (1H), 6,62 (1H), 7,18 (1H), 7,31 (1H), 7,72 (1H), 8,54 (1H) ppm.

Beispiel 4 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

In Analogie zu Beispiel 3 setzt man 4 mg (8 µmol) der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindungen B um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2 mg (4 µmol, 50%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,94 (3H), 1,19 (3H), 1,23-2,20 (13H), 1,30 (3H), 2,13 (3H), 2,27-2,60 (4H), 3,00 (1H), 3,11 (1H), 3,15 (1H), 3,81 (1H), 3,92 (1H), 4,41 (1H), 5,61 (1H), 6,67 (1H), 7,13 (1H), 7,28 (1H), 7,67 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 5

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion und

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-7-ethyl-4-hydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-8-trifluoracetoxy-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 5a (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-6-Ethyl-15-hydroxy-5-oxo-8,12,16-trimethyl-4,4-trimethylen-17-(2-pyridyl)-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1f setzt man 190 mg (225 µmol) der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 198 mg der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 5b (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1g setzt man 198 mg (max. 225 µmol) der nach Beispiel 5a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 116 mg (163 µmol, 72%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,00 (3H), 0,03 (3H), 0,08 (3H), 0,12 (3H), 0,76-2,21 (12H), 0,83 (9H), 0,92 (12H), 1,22 (3H), 1,47 (3H), 2,17 (3H), 2,29-2,51 (4H), 2,82-2,99 (2H), 4,16 (1H), 4,67 (1H), 5,09 (1H), 5,31 (1H), 6,58 (1H), 7,10 (1H), 7,18 (1H), 7,62 (1H), 8,61 (1H) ppm.

Beispiel 5 (4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-trimethylen-9,13-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Die Lösug von 116 mg (163 µmol) der nach Beispiel 5b dargestellten Verbindung in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon portionsweise mit insgesamt 3,1 ml HF-Pyridin-Komplex und rührt bei 23°C 3 Tage. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug reinigt man den erhaltenen Rückstand durch Chromatographie an ca. 50 ml feinem Kieselgel mit einem Gemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 63 mg (130 µmol, 80%) der Titelverbindung als farbloses Öl sowie 16 mg Monosilylether.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,91-1,06 (1H), 0,99 (3H), 1,21 (3H), 1,29-1,45 (2H), 1,52-2,24 (9H), 1,56 (3H), 2,09 (3H), 2,34-2,71 (5H), 3,06 (1H), 3,59 (1H), 3,67 (1H), 3,90 (1H), 4,50 (1H), 5,10 (1H), 5,41 (1H), 6,60 (1H), 7,14 (1H), 7,37 (1H), 7,69 (1H), 8,55 (1H) ppm.

Beispiel 6 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-N-oxypyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 2 setzt man 61 mg (126 µmol) der nach Beispiel 5 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 57 mg (111 µmol, 88%) eines Gemisches der Titelverbindungen A und B, die man ohne Trennung weiter umsetzt.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A und B: δ = 0,90+0,93 (3H), 1,03-2,52 (23H), 2,70 (1H), 2,89+2,93 (1H), 3,10 (1H), 3,22+3,49 (1H), 3,54-3,78 (2H), 4,60+4,73 (1H), 5,46+5,65 (1H), 5,81+6,01 (1H), 7,09 (1H), 8,18-7,54 (4H), 8,30 (1H) ppm.

Beispiel 7 (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-

pyridyl)ethenyl)-8,8-trimethylen-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 3 setzt man 56 mg (109 µmol) des nach Beispiel 6 dargestellten Gemisches der Verbindungen A und B um und isoliert nach Aufarbeitung, Reinigung und chromatographischer Trennung 10 mg (20,0 µmol, 18%) der Titelverbindung A oder B bzw. 23 mg (46,0 µmol, 42%) der Titelverbindung B oder A jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A oder B: δ = 0,89 (3H), 1,12-1,45 (5H), 1,20 (3H), 1,24 (3H), 1,68-2,61 (12H), 2,06 (3H), 2,90 (1H), 3,08 (1H), 3,18 (1H), 3,69 (1H), 4,35 (1H), 4,53 (1H), 5,43 (1H), 6,62 (1H), 7,14 (1H), 7,28 (1H), 7,69 (1H), 8,56 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B oder A: δ = 0,92 (3H), 1,02-1,62 (5H), 1,20 (3H), 1,22 (3H), 1,67-2,64 (12H), 2,08 (3H), 2,89 (1H), 3,11 (1H), 3,67 (2H), 4,47 (1H), 4,56 (1H), 5,53 (1H), 6,70 (1H), 7,16 (1H), 7,39 (1H), 7,71 (1H), 8,52 (1H) ppm.

Beispiel 8

(4S,7R,8S,9S,13(Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 erhält man aus dem Phosphoniumsalz aus Beispiel 8l 13.8 mg der Titelverbindung als gelbliches Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.1 (3H), 1.04 (3H), 1.19 (3H), 1.38 (3H), 0.8-1.8 (8H), 1.66 (3H), 1.85-1.92 (1H), 2.21 (1H), 2.27-2.34 (1H), 2.44 (1H), 2.67 (1H), 2.92 (1H), 3.17 (1H), 3.5 (3H), 3.67 (1H), 4.35 (1H), 515 (1H), 5.45 (1H), 6.71 (1H), 7.08 (1H) ppm.

Beispiel 8a

2-Methylthiazol-4-carbaldehyd

Zu einer Lösung aus 60 g 2-Methylthiazol-4-carbonsäureethylester in 1070 ml Methylenchlorid tropft man bei –75°C unter Stickstoff langsam 476 ml einer 1.2 molaren Lösung von DIBAH in Toluol. Man rührt 2 Stunden nach. Dann tropft man langsam 150 ml Isopropanol, anschließend 230 ml Wasser dazu, entfernt das Kältebad und rührt bei 25°C 2 Stunden kräftig nach. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und mit Essigester nachgewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt und der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/Ether 1:1 erhält man 35.6 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.8 (3H), 8.05 (1H), 10.0 (1H) ppm.

Beispiel 8b

(2E)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-propensäuremethylester

Zu einer Lösung aus 16.9 g des vorstehend hergestellten Aldehyds in 260 ml Toluol gibt man 51 g Methyl-(triphenylphosphoranyliden)-acetat und kocht unter Stickstoff 3 Stunden am Rückfluß. Nach Abkühlen der Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/Essigester 1:1 erhält man 19.9 g der Titelverbindung als farblose Kristalle.

Fp.: 103-105°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.75 (3H), 3.8 (3H), 6.72 (1H), 7.58 (1H) ppm.

Beispiel 8c

(2E)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-propen-1-ol

Zu einer Lösung aus 5.5 g des vorstehend hergestellten Esters in 100 ml Toluol/Methylenchlorid 1:1 tropft man bei –70°C unter Stickstoff 50 ml einer 1.2 molaren Lösung von DIBAH in Toluol. Nach einer Stunde tropft man langsam 15 ml Isopropanol und anschließend 25 ml Wasser dazu und rührt 2 Stunden kräftig nach. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt und gut mit Essigester gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt, der so erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/Essigester 0-60% erhält man 4.2 g der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 1.91-1.98 (1H), 2.71 (3H), 4.30-4.38 (2H), 6.55-6.75 (2H), 6.93 (1H) ppm.

Beispiel 8d

(2E)-3-(2-Methylthiazol-4-yl)-2-propenal

Zu einer Lösung aus 1 g des vorstehend hergestellten Alkohols in 30 ml Toluol gibt man portionsweise insgesamt 8 g Braunstein und rührt kräftig unter Stickstoff 4 Stunden nach. Braunstein wird über Celite abgesaugt, gut mit Essigester gewaschen, und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Man erhält 850 mg der Titelverbindung als helle Kristalle.

Fp.:89-90°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.75 (3H), 6.88-7.0 (1H), 7.39 (1H), 9.7 (1H) ppm.

Beispiel 8e

(3S,4E)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-hydroxy-4-penten-1-on

Es werden 5 g wasserfreies Chrom(II)chlorid in 60 ml THF unter Argon vorgelegt und mit 218 mg Lithiumiodid versetzt. Anschließend wird eine Lösung aus 2.49 g des vorstehend hergestellten Aldehyds und 5.34 g (4S,5R)-3-(Bromacetyl)-4-methyl-5-phenyloxazolidin-2-on in 10 ml THF dazugetropft. Es wird 3 Stunden nachgerührt. Man gibt 40 ml gesättigte Natriumchlorid-Lösung dazu, rührt 30 Minuten und trennt die Phasen. Die wäßrige Phase wird zweimal mit je 100 ml Essigester extrahiert, die vereinigten organischen Phasen einmal mit Wasser, einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/Essigester 0-60% erhält man 1.92 g der Titelverbindung und 2.5 g der entsprechenden diastereomeren Titelverbindung als helle Öle.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.93 (3H), 2.71 (3H), 3.16 (1H), 3.2-3.4 (2H), 4.75-4.9 (2H), 5.7 (1H), 6.58-6.76 (2H), 6.94 (1H), 7.38-7.5 (5H) ppm.

Beispiel 8f

(3S,4E)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-1-[(4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-oxazolidin-2-on-3-yl]-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-penten-1-on

Zu einer Lösung aus 1.42 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung in 12 ml Methylenchlorid tropft man bei –70°C unter Stickstoff 0.62 ml Lutidin und rührt 5 Minuten nach. Dann wird langsam 1.14 ml tert.-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat zugetropft. Nach einer Stunde versetzt man mit 4 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung und läßt das Reaktionsgemisch auf 25°C erwärmen. Man verdünnt mit 70 ml Ether, wäscht einmal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/Ether 1:1 erhält man 1.52 g der Titelverbindung als helle Kristalle.

Fp.: 110-112°C

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.1 (6h), 0.9 (12H), 2.72 (3H), 3.13-3.4 (2H), 4.58-4.71 (1H), 4.86-4.97 (1H), 5.62 (1H), 6.59 (2H), 6.91 (1H), 7.23-7.49 (5H) ppm.

Beispiel 8g

(3S,4E)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-pentensäureethylester

Zu einer Lösung aus 1.37 g vorstehend hergestellten Titelverbindung in 7 ml Ethanol gibt man 0.27 ml Titan(IV)ethylat und kocht 4 Stunden am Rückfluß unter Stickstoff. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand in 5 ml Essigester aufgenommen, mit 4 Tropfen Wasser versetzt und 20 Minuten gerührt. Titanoxid wird abgesaugt, gut mit Essigester gewaschen und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird mit Hexan versetzt, die Kristalle werden abgesaugt und zweimal mit Hexan gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingeengt. Der so erhaltenen Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/Ether 30% erhält man 910 mg der Titelverbindung als helles Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.08 (6H), 0.89 (9H), 1.36 (3H), 2.46-2.64 (2H), 2.7 (3H), 4.05-4.22 (2H), 4.73-4.81 (1H), 6.46-6.6 (2H), 6.9 (1H) ppm.

Beispiel 8h

(3S,4E)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-pentenal

Zu einer Lösung aus 8.8 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung in 100 ml Toluol tropft man unter Stickstoff bei –70°C langsam 45 ml einer 1.2 molaren Lösung von DIBAH in Toluol und rührt eine Stunde. Man tropft langsam 10 ml Isopropanol dazu, anschließend 22 ml Wasser und rührt bei 25°C 2 Stunden kräftig nach. Der Niederschlag wird abgesaugt, gut mit Essigester gewaschen, und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/Ether 0-80% erhält man 7.7 g der Titelverbindung als gelbes Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.1 (6H), 0.9 (9H), 2.55-2.75 (2H), 2.72 (3H), 4.8-4.9 (1H), 6.58 (2H), 6.91 (1H), 9.8 (1H) ppm.

Beispiel 8i

(3S,4E)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-penten-1-ol

7.7 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung werden in 100 ml Methanol gelöst und bei –60°C mit 1.38 g $CeCl_3$ versetzt, man rührt unter Stickstoff 30 Minuten. Man gibt 1.8 g Natriumborhydrid dazu, läßt auf –40°C kommen und rührt eine Stunde. Man versetzt mit 20 ml Aceton, rührt 15 Minuten entfernt das Kältebad und stellt mit Essigsäure pH 7 ein. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Wasser/Ether aufgenommen. Die wäßrige Phase wird dreimal mit je 100 ml Ether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werde einmal mit Wasser und einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, anschließend über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der so

erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Mit Hexan/Ether 0-80% erhält man 7.6 g der Titelverbindung als gelbes Öl.

$[\alpha]_D$:-62.3° (c=0.995, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.08 (6h), 0.91 (9H), 1.7-2.0 (2H), 2.46 (1H), 2.7 (3H), 3.65-3.9 (2H), 4.57-4.65 (1H), 6.52 (2H), 6.88 (1H) ppm.

Beispiel 8k

(3S,4E)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-1-iod-4-penten

Zu einer Lösung aus 7.73 g Triphenylphosphin in 110 ml Methylenchlorid gibt man 2 g Imidazol. Zu dieser Lösung gibt man 7.48 g Iod, läßt 10 Minuten rühren und tropft dann eine Lösung aus 7.7 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung in 30 ml Methylenchlorid zu und rührt 30 Minuten. Es wird abfiltriert, gut mit Ether gewaschen, und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel gereingt. Mit Hexan/Ether 0-30% erhält man 9.23 g der Titelverbindung als gelbes Öl.

$[\alpha]_D$: +3,8° (c=0,7, $CHCl_3$)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.1 (6H), 0.91 (9H), 2.0-2.2 (2H), 2.71 (3H), 3.15-3.32 (2H), 4.32-4.44 (1H), 6.4-6.6 (2H), 6.9 (1H) ppm.

Beispiel 8l

(3S,4E)-5-(2-Methylthiazol-4-yl)-3-(tert.-butyl-dimethylsilyloxy)-4-penten-triphenylphosphoniumiodid

Man mischt 9 g der vorstehend hergestellten Titelverbindung mit 6.13 g Triphenylphosphin und rührt unter Stickstoff bei 100°C 2 Stunden. Nach dem Abkühlen wird der feste Rückstand zweimal mit Ether und wenig Essigester verrieben, wobei die überstehende Lösung abpipettiert wird. Dann wird der Rückstand in Methanol gelöst und im Vakuum eingeengt. Der feste Schaum wird wieder in wenig Methanol gelöst, mit Toluol versetzt und wieder im Vakuum eingeengt. Dieser Vorgang wird zweimal wiederholt, anschließend wird der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 14.1 g der Titelverbindung als Schaum.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.12 (6H), 0.89 (9H), 1.75-2.1 (2H), 2.69 (3H), 3.4-3.6 (1H), 3.,72-4.04 (1H), 4.76-4.89 (1H), 6.4-6.5 (1H), 6.66-6.76 (1H), 7.09 (1H), 7.53-7.9 (15H) ppm.

Beispiel 9

(4S,7R,8S,9S,13(E),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(-2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 erhält man aus dem Phosphoniumsalz aus Beispiel 8l 15.6 mg der Titelverbindung als schwach gelbgefärbtes Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0.98 (3H), 1.04 (3H), 1.17 (3H), 0.9-2.0 (5H), 1.38 (3H), 1.58 (3H), 1.68-1.73 (1H), 2.01 (1H), 2.05-2.3 (4H), 2.4-2.66 (3H), 2.94 (3H), 3.22 (1H), 3.61 (1H), 4.3-4.4 (1H), 5.2 (1H), 5.16 (1H); 5.64 (1H), 6.75 (1H), 7.11 (1H) ppm.

Beispiel 10

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

Zu 44 mg der in Beispiel 8 hergestellten Titelverbindung in 0.92 ml Acetonitril gibt man bei 0°C unter Stickstoff 0.52 ml EDTA und 0.87 ml 1,1,1-Trifluoraceton, anschließend eine Mischung aus 106.2 mg Oxon und 61 mg Natriumhydrogencarbonat. Man rührt 2 Stunden bei 0°C. Man versetzt mit 2 ml Natriumthiosulfatlösung, rührt 5 Minuten und extrahiert dreimal mit je 10 ml Essigester. Die organische Phase wird einmal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Der so erhaltene Rückstand wird durch präparative Dickschichtchromatographie gereinigt. Mit Methylenchlorid/Essigester 30%, zweimal gelaufen, erhält man 5.5 mg der Titelverbindung A als unpolare Komponente und 27 mg der Titelverbindung B als polare Komponente als farblose Öle.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ = 0.94 (3H), 1.05 (3H), 1.11 (3H), 1.1-1.60 (5H), 1.28 (3H), 1.35 (3H), 1.77 (2H), 1.89 (1H), 2.11 (1H), 2.41 (1H), 2.50 (1H), 2.74 (3H), 2.82 (1H), 3.08 (1H), 3.33 (1H), 3.79 (1H), 4.04 (1H), 4.14 (1H), 5.88 (1H), 6.58 (1H), 6.60 (1H), 6.96 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B: δ = 1.00 (3H), 1.08 (3H), 1.1-1.60 (5H), 1.18 (3H), 1.29 (3H), 1.35 (3H), 1.64-1.75 (2H), 1.95 (1H), 2.07 (1H), 2.39 (1H), 2.42 (1H), 2.56 (1H), 2.73 (3H), 2.91 (1H), 3.35 (1H), 3.78 (1H), 3.85 (1H), 4.10 (1H), 5.70 (1H), 6.57 (1H), 6.67 (1H), 6.97 (1H) ppm.

Beispiel 11

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (A) und (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 10 erhält man aus 10 mg der in Beispiel 9 hergestellten Titelverbindung 2.7 mg der Titelverbindung A als unpolare Komponente und 5.5 mg der Titelverbindung B als polare Komponente als farblose Öle.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ = 0.94 (3H), 1.09 (3H), 1.0-2.1 (8H), 1.11 (3H), 1.31 (3H), 1.43 (3H), 2.26 (1H), 2.39 (1H), 2.51 (1H), 2.69 (3H), 3.00 (1H), 3.12 (1H), 3.21 (1H), 3.37 (1H), 3.66 (1H), 4.16 (1H), 5.63 (1H), 6.57 (1H), 6.58 (1H), 6.95 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B: δ = 0.95 (3H), 1.04 (3H), 1.0-1.9 (5H), 1.14 (3H), 1.28 (3H), 1.44 (3H), 1.71 (1H), 1.93 (1H), 2.00 (1H), 2.10 (1H), 2.30 (1H), 2.44 (1H), 2.52 (1H), 2.71 (3H), 2.93 (1H), 3.29 (1H), 3.68 (1H), 3.74 (1H), 4.19 (1H), 5.69 (1H), 6.56 (1H), 6.63 (1H), 6.97 (1H) ppm.

Beispiel 12

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 12a

(4S(4R,5S,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-4-propyl-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (A) und (4S(4S,5R,6S,10E/Z,13S,14E))-4-(13-[[(1,1-Dimethylethyl) dimethylsilyl]oxy]-4-propyl-15-(2-pyridyl)-3-oxo-5-hydroxy-2,6,10,14-tetramethyl-pentadeca-10,14-dien-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan (B)

In Analogie zu Beispiel 1a setzt man 1,2 g (4,95 mmol) (4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-2-yl)-2,2-dimethyl-[1,3]dioxan, das man nach dem in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, mit 1,45 g (3,49 mmol) (2S,6E/Z,9S,10E)-9-[[Dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-11-(2-pyridyl)-2,6,10-trimethyl-undeca-6,10-dienal, das man man nach dem in DE 197 51 200.3 beschriebenen Verfahren hergestellt hat, um und isoliert nach Aufarbeitung und chromatographischer Trennung 1,14 g (1,73 mmol, 50%) der

Titelverbindung A sowie 687 mg (1,04 mmol, 30%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ = 0,01 (3H), 0,06 (3H), 0,82 (3H), 0,89 (12H), 0,99 (3H), 1,12-1,85 (11H), 1,24 (3H), 1,31 (3H), 1,37 (3H), 1,59+1,68 (3H), 1,89-2,10 (2H), 2,03 (3H), 2,28 (2H), 2,85 (1H), 3,25 (1H), 3,43 (1H), 3,87 (1H), 3,98 (1H), 4,11 (1H), 4,18 (1H), 5,16 (1H), 6,47 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B: δ = 0,02 (3H), 0,07 (3H), 0,81-1,02 (15H), 1,02-1,76 (11H), 1,07 (3H), 1,19 (3H), 1,29 (3H), 1,39 (3H), 1,61+1,69 (3H), 1,90-2,10 (2H), 2,05 (3H), 2,29 (2H), 2,83+3,02 (1H), 3,26 (1H), 3,48 (1H), 3,84 (1H), 3,96 (1H), 4,06-4,21 (2H), 5,19 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,23 (1H), 7,62 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 12b

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-15-[[(1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-6-propyl-17-(2-pyridyl)-5-oxo-4,4,8,12,16-pentamethyl-heptadeca-12,16-dien-1,3,7-triol

Die Lösung von 1,79 g (2,72 mmol) der nach Beispiel 12a dargestellten Verbindung in 70 ml wasserfreiem Ethanol versetzt man unter einer Atmosphäre aus trockenem Argon mit 1,29 g p-Toluolsulfonsäure-Monohydrat und rührt 2,5 Stunden bei 23°C. Man versetzt mit einer gesättigten Natriumhydrogencarbonatlösung, verdünnt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Dichlormethan und trocknet die vereinigten organischen Extrakte über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie an ca. 400 ml feinem Kieselgel mit einem Laufmittelgemisch aus n-Hexan und Ethylacetat. Isoliert werden 1,6 g (2,20 mmol, 81%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,02 (3H), 0,08 (3H), 0,80-0,96 (15H), 1,01-2,35 (15H), 1,05+1,08 (3H), 1,23+1,27 (3H), 1,61+1,68 (3H), 1,99+2,01 (3H), 2,78-3,12 (2H), 3,27 (1H), 3,38+3,48 (1H), 3,85 (2H), 4,04-4,21 (3H), 5,11+5,23 (1H), 6,42 (1H), 7,10 (1H), 7,28 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 12c

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Propyl-17-(2-pyridyl)-4,4,8,12,16-pentamethyl-1,3,7,15-tetrakis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 1b setzt man 1,36 g (2,20 mmol) der nach Beispiel 12b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 2,06 g (2,14 mmol, 97%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = -0,02-0,12 (24H), 0,80-0,96 (42H), 1,00-1,71 (11H), 1,04 (3H), 1,20 (3H), 1,60+1,68 (3H), 1,89-2,09 (2H), 2,05 (3H), 2,28 (2H), 3,03 (1H), 3,58 (1H), 3,69 (1H), 3,80 (1H), 3,92 (1H), 4,12 (1H), 5,18 (1H), 6,47 (1H), 7,07 (1H), 7,21 (1H), 7,62 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 12d

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-1-Hydroxy-17-(2-pyridyl)-4,4,8,12,16-pentamethyl-6-propyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-heptadeca-12,16-dien-5-on

In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 2,05 g (2,13 mmol) der nach Beispiel 12c dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,69 g (2,00 mmol, 94%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,00-0,16 (18H), 0,81-0,99 (33H), 1,09 (3H), 1,03-1,72 (15H), 1,19 (3H), 1,90-2,10 (2H), 2,06 (3H), 2,28 (2H), 3,03 (1H), 3,68 (2H), 3,81 (1H), 4,03-4,18 (2H), 5,19 (1H), 6,48 (1H), 7,08 (1H), 7,22 (1H), 7,61 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 12e

(3S,6R,7S,8S,12E/Z,15S,16E)-6-Propyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl] oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-dienal

In Analogie zu Beispiel 1d setzt man 1,69 g (2,0 mmol) der nach Beispiel 12d dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung 1,76 g der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 12f

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-6-Propyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure (A) und (3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-6-Propyl-3,7,15-tris-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure (B)

In Analogie zu Beispiel 1e setzt man 1,76 g (max 2,00 mmol) der nach Beispiel 12e dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 672 mg (0,78 mmol, 39%) der Titelverbindung A sowie 527 mg (0,61 mmol, 31%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ = -0,04-0,16 (18H), 0,78-0,96 (33H), 1,01-1,74 (10H), 1,11 (3H), 1,20 (3H), 1,70 (3H), 1,84 (1H), 1,92 (3H), 2,14-2,40 (4H), 2,55 (1H), 3,02 (1H), 3,78 (1H), 4,16 (1H), 4,40 (1H), 5,22 (1H), 6,63 (1H), 7,18 (1H), 7,33 (1H), 7,71 (1H), 8,62 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B: δ = -0,02-0,18 (18H), 0,78-0,96 (33H), 0,96-1,62 (10H), 1,12 (3H), 1,22 (3H), 1,57 (3H), 1,81-2,08 (2H), 1,94 (3H), 2,23-2,42 (3H), 2,64 (1H), 3,09 (1H), 3,83 (1H), 4,13 (1H), 4,35 (1H), 5,11 (1H), 6,49 (1H), 7,18 (1H), 7,37 (1H), 7,71 (1H), 8,62 (1H) ppm.

Beispiel 12g

(3S,6R,7S,8S,12Z,15S,16E)-15-Hydroxy-6-propyl-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1f setzt man 672 mg (0,78 mmol) der nach Beispiel 12f dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung 642 mg (max. 0,78 mmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 12h

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-7-propyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1g setzt man 642 mg (max. 0,78 mmol) der nach Beispiel 12g dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 427 mg (586 µmol, 75%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = -0,08 (3H), 0,09-0,12 (9H), 0,79-1,82 (10H), 0,83 (3H), 0,86 (9H), 0,94 (9H), 0,99 (3H), 1,13 (3H), 1,19 (3H), 1,69 (3H), 2,08-2,21 (1H), 2,15 (3H), 2,44 (1H), 2,54-2,82 (3H), 3,03 (1H), 3,99 (1H), 4,06 (1H), 5,02 (1H), 5,18 (1H), 6,58 (1H), 7,10 (1H), 7,25 (1H), 7,63 (1H), 8,60 (1H) ppm.

Beispiel 12

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 425 mg (584 µmol) der nach Beispiel 12h dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 204 mg (408 µmol, 70%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,89 (3H), 1,03 (3H), 1,07 (3H), 1,16-1,47 (4H), 1,36 (3H), 1,47-1,88 (6H), 1,72 (3H), 2,04 (3H), 2,21-2,39 (3H), 2,47 (1H), 2,64 (1H), 2,81 (1H), 3,28 (1H), 3,67 (1H), 4,37 (1H), 4,67 (1H), 5,11 (1H), 5,19 (1H), 6,61 (1H), 7,13 (1H), 7,29 (1H), 7,69 (1H), 8,52 (1H) ppm.

Beispiel 13

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion (A) und (1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 2 setzt man 30 mg (60 µmol) der nach Beispiel 12 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 23 mg (43 µmol, 72%) der Titelverbindung A sowie 5 mg (9,4 µmol, 16%) der Titelverbindung B jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A: δ = 0,88 (3H), 0,99 (3H), 1,03 (3H), 1,08-2,03 (12H), 1,30 (3H), 1,41 (3H), 2,10 (3H), 2,23 (2H), 2,53 (1H), 2,73 (1H), 2,80 (1H), 3,38 (1H), 3,60 (1H), 4,52 (1H), 5,41 (1H), 6,15 (1H) 6,93 (1H), 7,21 (1H), 7,36 (1H), 7,42 (1H), 8,27 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B: δ = 0,90 (3H), 0,94 (3H), 1,01-1,98 (12H), 1,08 (3H), 1,30 (3H), 1,45 (3H), 2,03 (1H), 2,12 (3H), 2,41-2,57 (2H), 2,84 (1H), 3,30 (1H), 3,37 (1H), 3,85 (1H), 4,51 (1H), 5,39 (1H), 5,53 (1H), 7,02 (1H), 7,19 (1H), 7,32 (1H), 7,44 (1H), 8,29 (1H) ppm.

Beispiel 14

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

In Analogie zu Beispiel 3 setzt man 23 mg (43 µmol) der nach Beispiel 13 dargestellten Verbindung A um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 11 mg (21 µmol, 93%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,89 (3H), 0,98 (3H), 1,06 (3H), 1,13-2,03 (12H), 1,28 (3H), 1,39 (3H), 2,09 (3H), 2,14 (1H), 2,36 (1H), 2,53 (1H), 2,80 (1H), 2,96 (1H), 3,39 (1H), 3,61 (1H), 4,38 (1H), 5,28 (1H), 5,43 (1H), 6,60 (1H), 7,14 (1H), 7,29 (1H), 7,69 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Beispiel 15

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

In Analogie zu Beispiel 3 setzt man 5 mg (9,3 µmol) der nach Beispiel 13 dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,5 mg (2,9 µmol, 31%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,89 (3H), 0,95 (3H), 1,01-1,92 (12H), 1,04 (3H), 1,29 (3H), 1,37 (3H), 2,09 (1H), 2,11 (3H), 2,48 (1H), 2,58 (1H), 2,98 (1H), 3,08 (1H), 3,29 (1H), 3,51 (1H), 3,92 (1H), 4,34 (1H), 5,58 (1H), 6,64 (1H), 7,12 (1H), 7,28 (1H), 7,66 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 16

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

Beispiel 16a

(3S,6R,7S,8S,12E,15S,16E)-15-Hydroxy-6-propyl-3,7-bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-4,4,8,12,16-pentamethyl-17-(2-pyridyl)-5-oxo-heptadeca-12,16-diensäure

In Analogie zu Beispiel 1f setzt man 527 mg (0,61 mmol) der nach Beispiel 12f dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung 508 mg (max. 0,61 mmol) der Titelverbindung als Rohprodukt, das man ohne Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 16b

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Bis-[[dimethyl(1,1-dimethylethyl)silyl]oxy]-7-propyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1g setzt man 508 mg (max. 0,61 mmol) der nach Beispiel 16a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 358 mg (492 µmol, 80%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,02-0,16 (12H), 0,79-1,72 (33H), 1,11 (3H), 1,19 (3H), 1,59 (3H), 1,86 (1H), 2,07-2,20 (1H), 2,13 (3H), 2,38 (1H), 2,48-2,66 (3H), 2,97 (1H), 3,89 (1H), 4,39 (1H), 5,22 (1H), 5,29 (1H), 6,56 (1H), 7,08 (1H), 7,18 (1H), 7,61 (1H), 8,59 (1H) ppm.

Beispiel 16

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 356 mg (489 µmol) der nach Beispiel 16b dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 201 mg (402 µmol, 82%) der Titelverbindung als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 0,82-2,23 (12H), 0,87 (3H), 0,98 (3H), 1,01 (3H), 1,30 (3H), 1,62 (3H), 2,08 (3H), 2,37-2,67 (4H), 3,41 (1H), 3,68 (1H), 4,20 (2H), 5,08 (1H), 5,39 (1H), 6,58 (1H), 7,12 (1H), 7,34 (1H), 7,68 (1H), 8,53 (1H) ppm.

Beispiel 17

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion (A) und (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion (B)

In Analogie zu Beispiel 2 setzt man 191 mg (382 µmol) der nach Beispiel 16 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 188 mg (354 µmol, 93%) eines Gemisches der beiden Titelverbindungen A und B als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A und B: δ = 0,82-0,94 (6H), 1,05 (3H), 1,12-1,29 (6H), 1,32-2,24 (10H), 1,38+1,42 (3H), 2,03+2,10 (3H), 2,31-2,62 (2H), 2,87-2,99 (1H), 3,31-3,77 (3H), 4,56 (1H), 5,11+5,57 (1H), 5,42+5,60 (1H), 6,98+7,03 (1H), 7,21 (1H), 7,33 (1H), 7,43 (1H), 8,24-8,32 (1H) ppm.

Beispiel 18

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion (A) und (1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion (B)

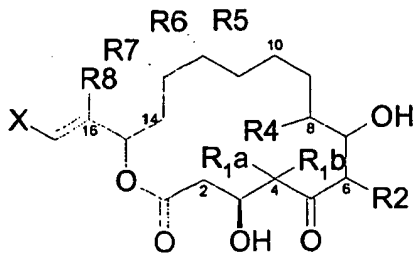
In Analogie zu Beispiel 3 setzt man 187 mg (352 µmol) der nach Beispiel 17 dargestellten Verbindungen um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 64 mg (124 µmol, 35%) der Titelverbindung A oder B sowie 13 mg (25 µmol, 7%) der Titelverbindung B oder A jeweils als farbloses Öl.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von A oder B: δ = 0,88 (3H), 0,92 (3H), 1,03 (3H), 1,10-1,89 (11H), 1,29 (3H), 1,38 (3H), 2,06 (2H), 2,11 (3H), 2,52 (2H), 2,88 (1H), 3,11 (1H), 3,38 (1H), 3,74 (1H), 4,38 (2H), 5,50 (1H), 6,65 (1H), 7,12 (1H), 7,31 (1H), 7,68 (1H), 8,57 (1H) ppm.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$) von B oder A: δ = 0,89 (3H), 0,90 (3H), 1,04-1,90 (11H), 1,08 (3H), 1,23 (3H), 1,37 (3H), 1,99-2,16 (2H), 2,09 (3H), 2,55 (2H), 2,94 (2H), 3,31 (1H), 3,67 (1H), 4,03 (1H), 4,31 (1H), 5,44 (1H), 6,62 (1H), 7,13 (1H), 7,28 (1H), 7,67 (1H), 8,55 (1H) ppm.

Patentansprüche

1. Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel I



worin

R^4 Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl,

R^5 Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl,

R^6, R^7 je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom,

R^8 eine Methylgruppe oder Wasserstoff,

bedeuten,

sowie

gleichzeitig R^{1a} und R^{1b} gemeinsam für eine Trimethylengruppe, R^2 für einen Phenyl- oder Benzylrest sowie X für einen 2-Pyridyl-, 2-Methyl-4-thiazolyl- oder 2-Methyl-4-oxazolylrest oder

gleichzeitig R^{1a} und R^{1b} gemeinsam für eine Trimethylengruppe, R^2 für eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe sowie X für einen 2-Pyridyl-, 2-Methyl-4-thiazolyl- oder 2-Methyl-4-oxazolylrest oder

gleichzeitig R^{1a} und R^{1b} jeweils für eine Methylgruppe, R^2 für einen Methyl-, Ethyl- oder Propyl- und X für einen 2-Pyridyl-, 2-Methyl-4-thiazolyl- oder 2-Methyl-4-oxazolylrest,

wobei das Stickstoff- und/oder Schwefelatom in X in oxidierter Form vorliegen kann und

wobei, wenn R^2 und R^8 jeweils einen Methylrest bedeuten, X nur ein, gegebenenfalls am Stickstoffatom oxidierter, 2-Pyridylrest sein kann,
stehen,
einschließlich aller möglichen Stereoisimeren sowie deren Gemische.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^8 ein Wasserstoffatom ist.

3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^8 eine Methylgruppe ist.

4. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^2 eine Ethylgruppe ist.

5 Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^2 eine Propylgruppe ist.

6. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R^{1a} und R^{1b} gemeinsam eine Trimethylengruppe bedeuten.

7. Verbindungen nach Anspruch 3, worin R^{1a} und R^{1b} gemeinsam eine Trimethylengruppe bedeuten.

8. Verbindungen nach Anspruch 6, worin X einen, gegebenenfalls am Stickstoffatom oxidierten, 2-Pyridylrest bedeuten.

9. Verbindungen nach Anspruch 7, worin X einen, gegebenenfalls am Stickstoffatom oxidierten, 2-Pyridylrest bedeuten.

10. Verbindungen nach Anspruch 2, worin X einen, gegebenenfalls am Stickstoffatom oxidierten, 2-Pyridylrest bedeutet.

11. Verbindungen nach Anspruch 4, worin R^{1a} und R^{1b} gemeinsam eine Trimethylengruppe bedeuten.

12. Verbindungen nach Anspruch 5, worin R^{1a} und R^{1b} gemeinsam eine Trimethylengruppe bedeuten.

13. Verbindungen nach Anspruch 11, worin X einen, gegebenenfalls am Stickstoffatom oxidierten, 2-Pyridylrest bedeutet.

14. Verbindungen nach Anspruch 12, worin X einen, gegebenenfalls am Stickstoffatom oxidierten, 2-Pyridylrest bedeutet.

15. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R^2 eine Ethylgruppe, R^{1a} und R^{1b} gemeinsam eine Trimethylengruppe sowie X einen, gegebenenfalls am Stickstoffatom oxidierten, 2-Pyridylrest bedeuten.

16. Verbindungen nach Anspruch 2, worin R^2 eine Propylgruppe, R^{1a} und R^{1b} gemeinsam eine Trimethylengruppe sowie X einen, gegebenenfalls am Stickstoffatom oxidierten, 2-Pyridylrest bedeuten.

17. Verbindungen nach Anspruch 10, worin R^2 eine Propylgruppe ist.

18. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^5 eine Methylgruppe ist.

19. Verbindungen nach Anspruch 1, worin R^{1a} und R^{1b} jeweils für eine Methylgruppe und R^2 für eine Methyl- oder Propylgruppe stehen.

20. Verbindungen der allgemeinen Formel I, nämlich

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl) ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl) ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1.3-trimethylen)-7,9,13-trimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl) -8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-10,12,16-trimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,7,9,13-pentamethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-pyridyl) ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,10,12,16-pentamethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadec-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-9,13-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl) ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl) ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-9,13-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-methyl-4-thiazolyl) ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13(E oder Z),16S(E))-4,8-Dihydroxy-7-ethyl-16-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-5,5-(1,3-trimethylen)-9,13-dimethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1(S oder R),3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1(R oder S),3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-7,11-Dihydroxy-10-ethyl-3-(2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8-(1,3-trimethylen)-12,16-dimethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13Z,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadecan-5,9-dion

(4S,7R,8S,9S,13E,16S(E))-4,8-Dihydroxy-16-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-1-oxa-7-propyl-5,5,9,13-tetramethyl-cyclohexadec-13-en-2,6-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-N-oxidopyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1R,3S(E),7S,10R,11S,12S,16R)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion

(1S,3S(E),7S,10R,11S,12S,16S)-10-propyl-7,11-dihydroxy-3-(1-methyl-2-(2-pyridyl)ethenyl)-8,8,12,16-tetramethyl-4,17-dioxabicyclo[14.1.0]heptadeca-5,9-dion.

21. Pharmazeutische Präparate, enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel I gemäß einem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 20 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

22. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den vorstehenden Ansprüchen 1 bis 20 zur Herstellung von Arzneimitteln.

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
17. August 2000 (17.08.2000)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 00/47584 A3

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: C07D 417/06, A61K 31/425, A61P 35/00, C07D 413/06, 405/06, 493/04

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/01104

(22) Internationales Anmeldedatum:
11. Februar 2000 (11.02.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 07 480.1 11. Februar 1999 (11.02.1999) DE
199 54 229.5 4. November 1999 (04.11.1999) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

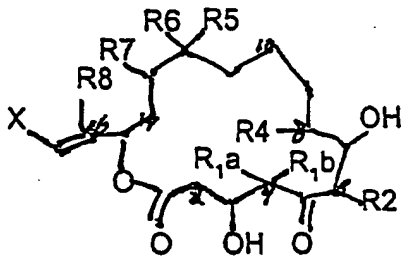
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: KLAR, Ulrich [DE/DE]; Isegrimstrasse 8a, D-13503 Berlin (DE). SKUBALLA, Werner [DE/DE]; Mattersburger Weg 12, D-13465 Berlin (DE). BUCHMANN, Bernd [DE/DE]; Erdmannstrasse 44, D-16540 Hohen Neuendorf (DE). SCHWEDE, Wolfgang [DE/DE]; Klosterheider Weg 35, D-13467 Berlin (DE). SCHIRNER, Michael [DE/DE]; Eichenstrasse 51, D-13156 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: EPOTHILON DERIVATIVES, METHOD FOR THE PRODUCTION AND THE USE THEREOF AS PHARMACEUTICALS

(54) Bezeichnung: EPOTHILON-DERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG UND IHRE PHARMAZEUTISCHE VERWENDUNG



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the novel epothilon derivatives of general formula (I) wherein R^4 is hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, C_7-C_{20} aralkyl, R^5 is hydrogen, C_1-C_{10} alkyl, aryl, C_7-C_{20} aralkyl, R^6, R^7 are each a hydrogen atom, or together an additional bond or an oxygen atom, R^8 is a methyl group or hydrogen, and simultaneously R^{1a} and R^{1b} together represent a trimethylene group and X is a 2-pyridyl, 2-methyl-4-thiazolyl or 2-methyl-4-oxazolyl residue or simultaneously R^{1a} and R^{1b} together represent a trimethylene group, R^2 is a methyl, ethyl or propyl group and X is a 2-pyridyl, 2-methyl-4-thiazolyl or 2-methyl-4-oxazolyl residue or simultaneously R^{1a} and R^{1b} each represents a methyl group, R^2 is a methyl, ethyl or propyl residue and X is a 2-pyridyl, 2-methyl-4-thiazolyl or 2-methyl-4-oxazolyl residue, wherein the nitrogen and/or sulfur atom in X can be present in oxidized form and, if R^2 and R^8 each means a methyl residue, X can only be a 2-pyridyl residue which is optionally oxidized at the nitrogen atom, including all possible stereoisomers and their mixtures. The novel compounds are useful for producing medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung beschreibt die neuen Epothilon-Derivate der allgemeinen Formel (I), worin R^4 Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, R^5 Wasserstoff, C_1-C_{10}-Alkyl, Aryl, C_7-C_{20}-Aralkyl, R^6, R^7 je ein Wasserstoffatom, gemeinsam eine zusätzliche Bindung oder ein Sauerstoffatom, R^8 eine Methylgruppe oder Wasserstoff, bedeuten, sowie gleichzeitig R^{1a} und R^{1b} gemeinsam für eine Trimethylengruppe sowie X für einen 2-Pyridyl-, 2-Methyl-4-thiazolyl- oder 2-Methyl-4-oxazolylrest oder gleichzeitig R^{1a} und R^{1b} gemeinsam für eine Trimethylengruppe, R^2 für eine Methyl-, Ethyl- oder Propylgruppe sowie X für einen 2-Pyridyl-, 2-Methyl-4-thiazolyl- oder 2-Methyl-4-oxazolylrest oder gleichzeitig R^{1a} und R^{1b} jeweils für eine Methylgruppe, R^2 für einen Methyl-, Ethyl- oder Propyl- und X für einen 2-Pyridyl-, 2-Methyl-4-thiazolyl- oder 2-Methyl-4-oxazolylrest, wobei das Stickstoff- und/oder Schwefelatom in X in oxidierter Form vorliegen kann und wobei, wenn R^2 und R^8 jeweils einen Methylrest bedeuten, X nur ein, gegebenenfalls am Stickstoffatom oxidierter, 2-Pyridylrest sein kann, stehen, einschliesslich aller möglichen Stereoisomeren sowie deren Gemische. Die neuen Verbindungen sind zur Herstellung von Arzneimitteln geeignet.

WO 00/47584 A3

(84) **Bestimmungsstaaten** *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— *Mit internationalem Recherchenbericht.*

— *Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.*

(88) **Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts:** 28. Dezember 2000

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC./EP 00/01104

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D417/06 A61K31/425 A61P35/00 C07D413/06 C07D405/06
C07D493/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y Y	WO 99 02514 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 21 January 1999 (1999-01-21) see claims	1-3, 18-22 4-17
X,Y	WO 99 01124 A (SLOAN KETTERING INST CANCER) 14 January 1999 (1999-01-14) see claims	1-22

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 October 2000	26.10.00

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Steendijk, M

3

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PC./EP 00/01104

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,Y	NICOLAOU K C ET AL: "DESIGNED EPOTHILONES: COMBINATORIAL SYNTHESIS, TUBULIN ASSEMBLY PROPERTIES, AND CYTOTOXIC ACTION AGAINST TAXOL.RESISTANT TUMOR CELLS" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION,DE,VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, vol. 36, no. 19, 1997, pages 2097-2103, XP002064441 ISSN: 0570-0833	1,3,19, 21,22
Y	table 1	2,4-18, 20

X,Y	WO 98 25929 A (CIBA GEIGY AG ;SARABIA FRANCISCO (ES); VALLBERG HANS (SE); NICOLAO) 18 June 1998 (1998-06-18)	1,3, 18-22
Y	claim 1	2,4-17

P,X	WO 99 67253 A (NOVARTIS ERFINDUNGEN VERWALTUN ;NOVARTIS AG (CH); NICOLAOU KYRIACO) 29 December 1999 (1999-12-29)	1,2, 18-22
Y	claim 1	3-17

P,X	WO 99 07692 A (KLAR ULRICH ;SCHERING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALLA WERNE) 18 February 1999 (1999-02-18) cited in the application see claims	1-22

X	K C NICOLAOU ET AL: "ANGEWANDTE CHEMIE,DE,VCH VERLAGSGESELLSCHAFT, WEINHEIM" ANGEWANDTE CHEMIE,DE,VCH VERLAGSGESELLSCHAFT, WEINHEIM, vol. 109, no. 19, 1997, pages 2181-2187, XP002095723 ISSN: 0044-8249	1,3,19, 21,22
Y	table 1	2,4-18, 20

X	NICOLAOU K C ET AL: "Chemical Biology of Epothilones" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION,DE,VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, vol. 37, no. 15, August 1998 (1998-08), pages 2014-2045, XP002131418 ISSN: 0570-0833	1,3,19, 21,22
Y	tables 4-6	2,4-18, 20

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 00/01104

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see suplementary sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

nformation on patent family members

International Application No
Pc./EP 00/01104

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9902514 A	21-01-1999	AU 7972098 A	08-02-1999
		EP 1019389 A	19-07-2000
		LT 99153 A	25-08-2000
		NO 20000076 A	07-01-2000
WO 9901124 A	14-01-1999	AU 5792998 A	25-01-1999
		EP 0977563 A	09-02-2000
		ZA 9711282 A	09-02-1999
WO 9825929 A	18-06-1998	AU 5757798 A	03-07-1998
		BR 9714140 A	29-02-2000
		CN 1246862 A	08-03-2000
		EP 0944634 A	29-09-1999
WO 9967253 A	29-12-1999	AU 4774899 A	10-01-2000
		AU 4775299 A	10-01-2000
		WO 9967252 A	29-12-1999
WO 9907692 A	18-02-1999	DE 19735574 A	11-02-1999
		DE 19735575 A	11-02-1999
		DE 19735578 A	11-02-1999
		DE 19748928 A	29-04-1999
		DE 19749717 A	06-05-1999
		DE 19751200 A	20-05-1999
		DE 19813821 A	23-09-1999
		AU 9340998 A	01-03-1999
		EP 1005465 A	07-06-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int tionales Aktenzeichen
PCT/EP 00/01104

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D417/06 A61K31/425 A61P35/00 C07D413/06 C07D405/06
C07D493/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,Y Y	WO 99 02514 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 21. Januar 1999 (1999-01-21) see claims ---	1-3, 18-22 4-17
X,Y	WO 99 01124 A (SLOAN KETTERING INST CANCER) 14. Januar 1999 (1999-01-14) see claims --- -/--	1-22

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
17. Oktober 2000	26. 10. 00

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Steendijk, M

3

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/01104

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X,Y	NICOLAOU K C ET AL: "DESIGNED EPOTHILONES: COMBINATORIAL SYNTHESIS, TUBULIN ASSEMBLY PROPERTIES, AND CYTOTOXIC ACTION AGAINST TAXOL.RESISTANT TUMOR CELLS" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION,DE,VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, Bd. 36, Nr. 19, 1997, Seiten 2097-2103, XP002064441 ISSN: 0570-0833	1,3,19, 21,22
Y	Tabelle 1	2,4-18, 20

X,Y	WO 98 25929 A (CIBA GEIGY AG ;SARABIA FRANCISCO (ES); VALLBERG HANS (SE); NICOLAO) 18. Juni 1998 (1998-06-18)	1,3, 18-22
Y	Anspruch 1	2,4-17

P,X	WO 99 67253 A (NOVARTIS ERFINDUNGEN VERWALTUN ;NOVARTIS AG (CH); NICOLAOU KYRIACO) 29. Dezember 1999 (1999-12-29)	1,2, 18-22
Y	Anspruch 1	3-17

P,X	WO 99 07692 A (KLAR ULRICH ;SCHERING AG (DE); BUCHMANN BERND (DE); SKUBALLA WERNE) 18. Februar 1999 (1999-02-18) in der Anmeldung erwähnt see claims	1-22

X	K C NICOLAOU ET AL: "ANGEWANDTE CHEMIE,DE,VCH VERLAGSGESELLSCHAFT, WEINHEIM" ANGEWANDTE CHEMIE,DE,VCH VERLAGSGESELLSCHAFT, WEINHEIM, Bd. 109, Nr. 19, 1997, Seiten 2181-2187, XP002095723 ISSN: 0044-8249	1,3,19, 21,22
Y	Tabelle 1	2,4-18, 20

X	NICOLAOU K C ET AL: "Chemical Biology of Epothilones" ANGEWANDTE CHEMIE. INTERNATIONAL EDITION,DE,VERLAG CHEMIE. WEINHEIM, Bd. 37, Nr. 15, August 1998 (1998-08), Seiten 2014-2045, XP002131418 ISSN: 0570-0833	1,3,19, 21,22
Y	Tabellen 4-6	2,4-18, 20

3

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

...ernationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/01104

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/01104

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9902514	A	21-01-1999	AU	7972098 A	08-02-1999
			EP	1019389 A	19-07-2000
			LT	99153 A	25-08-2000
			NO	20000076 A	07-01-2000
WO 9901124	A	14-01-1999	AU	5792998 A	25-01-1999
			EP	0977563 A	09-02-2000
			ZA	9711282 A	09-02-1999
WO 9825929	A	18-06-1998	AU	5757798 A	03-07-1998
			BR	9714140 A	29-02-2000
			CN	1246862 A	08-03-2000
			EP	0944634 A	29-09-1999
WO 9967253	A	29-12-1999	AU	4774899 A	10-01-2000
			AU	4775299 A	10-01-2000
			WO	9967252 A	29-12-1999
WO 9907692	A	18-02-1999	DE	19735574 A	11-02-1999
			DE	19735575 A	11-02-1999
			DE	19735578 A	11-02-1999
			DE	19748928 A	29-04-1999
			DE	19749717 A	06-05-1999
			DE	19751200 A	20-05-1999
			DE	19813821 A	23-09-1999
			AU	9340998 A	01-03-1999
			EP	1005465 A	07-06-2000

THIS PAGE BLANK (USPTO)